

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



**Facultad de Medicina
Departamento de Medicina**

**USO DE
DISPOSITIVOS
VASCULARES
BIOABSORBIBLES
EN EL TRATAMIENTO
DE LA REESTENOSIS
INTRASTENT**

TESIS DOCTORAL

2020

Fco. Javier Cuesta Cuesta

Director:

Fernando Alfonso Manterola

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, al Dr. Fernando Alfonso, por su constancia, perseverancia e ilusión por la investigación durante todos estos años y por guiarme y apoyarme en la elaboración de esta Tesis Doctoral.

A mis compañeros de profesión, cardiólogos intervencionistas del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, por enseñarme día a día y trasmitirme la pasión por esta profesión. Mi agradecimiento a los doctores Fernando Rivero y Teresa Bastante.

A mis padres, por su apoyo y sacrificio incondicional durante todos estos años, sin el cual nada de esto habría sido posible.

A mi hermana, por estar siempre que la he necesitado.

A Raquel y Diego.

ÍNDICE

1	RESUMEN	8
2	INTRODUCCIÓN.....	10
2.1	Antecedentes	10
2.2	Definición y clasificación	12
2.2.1	Clasificación de Mehran	13
2.2.2	Clasificación de la ACC/AHA.....	15
2.3	Incidencia y curso de la reestenosis.....	16
2.4	Fisiopatología de la reestenosis.....	18
2.4.1	Hiperplasia neointimal.....	20
2.4.2	Neoaterosclerosis	21
2.5	Factores predisponentes para la reestenosis	21
2.6	Presentación clínica.....	24
2.7	Diagnóstico y evaluación de la reestenosis de stent	25
2.8	Tratamiento de la reestenosis	27
2.8.1	Angioplastia con balón convencional.....	31
2.8.2	Balón de corte.....	33
2.8.3	Braquiterapia vascular	34
2.8.4	Técnicas de citorreducción (ablación).....	37
2.8.5	Stents convencionales	40
2.8.6	Stents farmacoactivos.....	41
2.8.7	Balón liberador de fármacos.....	48
2.8.8	Comparación de todas las opciones terapéuticas	58
3	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	62
4	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	65
4.1	Hipótesis	65
4.2	Objetivos	66
4.2.1	Objetivo primario angiográfico	66
4.2.2	Objetivo primario clínico.....	66
4.2.3	Objetivos secundarios.....	66
5	MATERIAL Y MÉTODOS	68
5.1	Fundamentos éticos: consentimiento informado y confidencialidad	68
5.2	Diseño del estudio.....	69
5.2.1	Población y criterios de selección de pacientes del estudio RIBS VI.....	70
5.2.2	Población y criterios de selección de pacientes del estudio RIBS VI-scoring.....	73
5.2.3	Dispositivo vascular bioabsorbible.....	76
5.2.4	Balón de corte.....	77
5.2.5	Intervencionismo Coronario	78
5.2.6	Seguimiento	81
5.2.7	Análisis angiográfico	83
5.3	Estudio estadístico	85
6	RESULTADOS.....	87

6.1	Estudio RIBS VI	87
6.1.1	Características basales clínicas, angiográficas y del procedimiento	87
6.1.2	Resultados de la angiografía coronaria cuantitativa	91
6.1.3	Resultados clínicos	98
6.2	Estudio RIBS VI scoring	102
6.2.1	Características basales clínicas, angiográficas y del procedimiento	102
6.2.2	Resultados de la angiografía coronaria cuantitativa	105
6.2.3	Resultados clínicos	111
7	DISCUSIÓN	116
7.1	Estudios previos de pacientes con reestenosis tratados con DVB.....	119
7.2	Implicaciones clínicas	123
7.3	Balón de corte en pacientes con reestenosis intrastent	124
7.4	Diferencias en función del stent reestenosado	126
7.5	DVB a largo plazo.	127
7.6	Otros dispositivos vasculares bioabsorbibles.....	130
7.7	Limitaciones del estudio.....	131
8	CONCLUSIONES	133
9	BIBLIOGRAFÍA	135
10	APÉNDICES	147
10.1	INFORME DE COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA. RIBS VI	147
10.2	INFORME DE COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA. RIBS VI scoring	148
10.3	ESTUDIO RIBS VI.....	149
10.4	ESTUDIO RIBS VI SCORING.....	160
10.5	FRACTURA TARDÍA DE DISPOSITIVOS VASCULARES BIOABSORBIBLES IMPLANTADOS EN PACIENTES CON REESTENOSIS INTRASTENT.....	169
10.6	TROMBOSIS DE DISPOSITIVOS VASCULARES BIOABSORBIBLES	171
10.7	BALÓN FARMACOACTIVO DE PACLITAXEL VS STENT FARMACOACTIVO EN EL TRATAMIENTO DE LA REESTENOSIS INTRASTENT. ESTUDIO DAEDALUS.	173
10.8	BALÓN FARMACOACTIVO VS STENT FARMACOACTIVO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON REESTENOSIS INTRASTENT	187
10.9	DISPOSITIVO REABSORBIBLE DE MAGNESIO VERSUS STENT FARMACOACTIVO DE SIROLIMUS EN PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST.....	202

1 RESUMEN

Introducción: En la actualidad, el tratamiento de los pacientes con reestenosis intrastent supone un porcentaje de pacientes no desdeñable y continúa siendo un reto desde el punto de vista terapéutico. A pesar de la gran cantidad de estudios y datos publicados sobre las diferentes modalidades de tratamiento de la reestenosis de stent, todavía no sabemos qué método puede considerarse como el *gold standard*. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre la revascularización miocárdica recomiendan, con el mismo nivel de evidencia (IA), tanto el uso del stent farmacoactivo de segunda generación como el balón farmacoactivo. Los stents farmacoactivos de nueva generación ofrecen mejores resultados tardíos desde el punto de vista angiográfico, pero requieren el implante de una nueva capa de metal. Los dispositivos vasculares bioabsorbibles surgen como una nueva herramienta en nuestro arsenal terapéutico para el tratamiento de las lesiones coronarias. Son dispositivos similares a los stents metálicos, aportando de manera similar el soporte mecánico inicial, pero sin la necesidad de implantar una capa permanente de metal en la pared del vaso. Por lo tanto, las características singulares de este tipo de dispositivos bioabsorbibles los hacen muy atractivos para su uso en el tratamiento de la reestenosis del stent.

Justificación del estudio: Los dispositivos vasculares bioabsorbibles surgen como una nueva herramienta para el tratamiento de las lesiones coronarias, ofreciendo el soporte mecánico y el efecto de droga antiproliferativa de manera similar a un stent metálico, pero sin la necesidad de implantar una nueva capa de metal. Al desaparecer, la pared del vaso podría recuperar sus funciones fisiológicas y vasomotoras, evitándose además las complicaciones tardías y muy tardías de los stents metálicos, especialmente cuando se implanta una segunda capa de metal. No se conoce el papel de los dispositivos vasculares bioabsorbibles en los pacientes con reestenosis intrastent.

Hipótesis y objetivos: Este estudio trata de evaluar el valor de los dispositivos vasculares bioabsorbibles en los pacientes con reestenosis intrastent. Además, dado que estudios previos sugieren que la predilatación de la reestenosis intrastent con balón de corte podría ser beneficiosa, también se estudiará el valor del uso del balón de corte antes del implante del dispositivo bioabsorbible en estos pacientes.

Material y métodos: El estudio RIBS VI fue un estudio multicéntrico y prospectivo en el que se incluyeron 141 pacientes con reestenosis, tanto de stent convencional como de stent farmacoactivo, tratados con dispositivo vascular bioabsorbible. Se realizó seguimiento angiográfico programado a los 6-9 meses. Los criterios de inclusión y exclusión fueron similares al estudio RIBS IV (pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo) y RIBS V (pacientes con reestenosis de stent convencional), en los que se comparó el uso de balón farmacoactivo (n=249) con el stent farmacoactivo (n=249). Los resultados del dispositivo vascular bioabsorbible en el RIBS VI se compararon con los obtenidos por el balón farmacoactivo y el stent farmacoactivo en los estudios RIBS IV y RIBS V. Además, en 28 pacientes del estudio RIBS VI se realizó una predilatación electiva con balón de corte. El estudio RIBS VI-scoring fue un estudio multicéntrico y prospectivo en el que se incluyeron 79 pacientes con reestenosis tratadas con dispositivo vascular bioabsorbible tras la predilatación sistemática con balón de corte. Tanto el seguimiento angiográfico a los 6-9

meses como los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los de otros estudios RIBS. De esta forma se compararon también los resultados de la predilatación con balón convencional (n=112) o con balón de corte (n=108) antes del implante del dispositivo bioabsorbible.

Resultados: Se obtuvo un éxito del procedimiento en todos los pacientes. En el estudio RIBS VI, en el seguimiento angiográfico tardío (95% de los pacientes posibles) el diámetro luminal mínimo en el segmento tratado (objetivo angiográfico primario) fue de $1,87 \pm 0,5$ mm, la pérdida luminal tardía fue de $0,23 \pm 0,4$ mm y la tasa de reestenosis fue del 11%. A 1 año de seguimiento (obtenido en el 100% de los pacientes) ningún paciente murió, 4 (2,8%) sufrieron un infarto de miocardio, y 16 (11,3%) necesitaron una nueva revascularización de la lesión diana. El porcentaje de pacientes libres de muerte cardiaca, infarto y revascularización de la lesión diana fue del 86%. El diámetro luminal mínimo tras el dispositivo absorbible fue similar al obtenido con balón farmacoactivo ($1,88 \pm 0,6$ mm; $p=NS$) pero menor que el obtenido con stent farmacoactivo ($2,16 \pm 0,7$ mm; $p<0,001$). Igualmente, la tasa de revascularización de la lesión diana con dispositivo bioabsorbible fue similar a la del balón farmacoactivo (10,4%) pero superior a la del stent farmacoactivo (3,2%; $p<0,001$). En el estudio RIBS VI-scoring, en el seguimiento angiográfico (obtenido en el 93% de los pacientes posibles) el diámetro luminal mínimo en el segmento tratado ($1,88 \pm 0,5$ vs $1,90 \pm 0,5$ mm; $p=0,81$), el % del diámetro de la estenosis (28 ± 17 vs $19 \pm 15\%$), la pérdida luminal tardía ($0,23 \pm 0,4$ vs $0,22 \pm 0,4$ mm) y la reestenosis (8,5 vs 9,3%) fueron similares en el grupo de balón convencional y balón de corte, respectivamente. A 1 año de seguimiento (obtenido en el 100% de los pacientes), la muerte (0 vs 2,8%), el infarto de miocardio (3,6 vs 0,9%) y la necesidad de revascularización de la lesión diana (9,8 vs 11,1%) fue similar con ambas estrategias. El porcentaje de pacientes libres de muerte cardiaca, infarto y revascularización de la lesión diana fue de 88% y 87%, respectivamente. En la serie total de pacientes tratados con dispositivo vascular bioabsorbible, sólo 1 paciente (0,7%) sufrió una trombosis definitiva del dispositivo secundaria a la suspensión voluntaria del tratamiento antiagregante.

Discusión: En la literatura previa no existe mucha información sobre el uso de dispositivos vasculares bioabsorbibles en pacientes con reestenosis intrastent, salvo pequeñas series de pacientes, o estudios retrospectivos sin seguimiento angiográfico tardío. Nuestro estudio constituye el primer estudio prospectivo que evalúa sistemáticamente la eficacia de esta nueva estrategia terapéutica realizando un seguimiento angiográfico tardío de forma protocolizada. Nuestros datos sugieren que el uso de dispositivos bioabsorbibles ofrece resultados clínicos y angiográficos tardíos equivalentes al tratamiento con balón farmacoactivo. Esto es importante ya que el balón farmacoactivo está recomendado (IA) para el tratamiento de esta patología. Además, estos hallazgos complementan nuestro conocimiento sobre la estrategia de *leave nothing behind* en estos pacientes, ofreciendo el beneficio de la droga antiproliferativa sin la necesidad de implantar otra capa de metal.

Conclusiones: Este estudio sugiere que el uso de dispositivos vasculares bioabsorbibles en pacientes con reestenosis intrastent es seguro y eficaz. En esta patología tan adversa, el dispositivo bioabsorbible obtuvo resultados tardíos clínicos y angiográficos similares al balón farmacoactivo, pero que fueron inferiores a los proporcionados por el stent farmacoactivo. Por otro lado, el uso sistemático de balón de corte en la predilatación previa al implante del dispositivo bioabsorbible no mejoró los resultados frente a la predilatación con balón convencional.

2 INTRODUCCIÓN

Introducción: En la actualidad, el tratamiento de los pacientes con reestenosis intrastent supone un porcentaje de pacientes no desdeñable y continúa siendo un reto desde el punto de vista terapéutico. A pesar de la gran cantidad de estudios y datos publicados sobre las diferentes modalidades de tratamiento de la reestenosis de stent, todavía no sabemos qué método puede considerarse como el *gold standard*. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre la revascularización miocárdica recomiendan, con el mismo nivel de evidencia (IA), tanto el uso del stent farmacoactivo de segunda generación como el balón farmacoactivo. Los stents farmacoactivos de nueva generación ofrecen mejores resultados tardíos desde el punto de vista angiográfico, pero requieren el implante de una nueva capa de metal. Los dispositivos vasculares bioabsorbibles surgen como una nueva herramienta en nuestro arsenal terapéutico para el tratamiento de las lesiones coronarias. Son dispositivos similares a los stents metálicos, aportando de manera similar el soporte mecánico inicial, pero sin la necesidad de implantar una capa permanente de metal en la pared del vaso. Por lo tanto, las características singulares de este tipo de dispositivos bioabsorbibles los hacen muy atractivos para su uso en el tratamiento de la reestenosis del stent.

2.1 Antecedentes

El 16 de septiembre de 1977, Andreas Grüntzig realizó la primera intervención coronaria percutánea. Mediante el uso de un balón de angioplastia rudimentario, trató una lesión severa de la arteria coronaria descendente anterior de un varón de 38 años con un buen resultado agudo y tardío (1)(2). El principal problema que se planteó inicialmente, es que era impredecible el resultado agudo: bien por oclusión aguda del vaso o por una alta tasa de reestenosis de la lesión tratada. Con la llegada de los stents metálicos se produce un cambio importante en el paradigma de la terapia coronaria, reduciéndose la incidencia de ambos eventos adversos (3).

Gracias a los avances tecnológicos en el campo de la revascularización percutánea se ha reducido drásticamente el riesgo de eventos adversos en los

pacientes con enfermedad coronaria en las últimas décadas (4). Sin embargo, a pesar de estos grandes avances, la reestenosis del stent continúa siendo la causa más frecuente de fallo de lesión diana tras un procedimiento coronario percutáneo (5). Además, es un predictor independiente de mortalidad, por lo que continúa siendo una de las principales limitaciones del intervencionismo coronario en la era moderna (6).

La reestenosis es un problema aún sin resolver y sigue siendo un reto terapéutico para los cardiólogos intervencionistas en la actualidad. Con la llegada de los stents metálicos se consiguió evitar el retroceso elástico y el remodelado negativo del vaso que se observaba frecuentemente con la angioplastia simple con balón (32-55%) (7)(8). Sin embargo, estos prometedores resultados fueron ensombrecidos al observar que el implante de un stent metálico en la pared arterial también generaba una importante respuesta proliferativa neointimal que seguía causando una incidencia significativa de reestenosis (17-41%) (9).

Una mayor investigación y desarrollo en la tecnología, condujo a la aparición de los stents liberadores de fármacos, generando nuevas plataformas con diferentes fármacos antiproliferativos, diversos tipos de polímeros, diseño mejorado de las celdas del stent y struts más delgados. Los stent farmacoactivos han probado su eficacia en la reducción del fallo de la lesión diana (10). La publicación en el año 2002 del estudio RAVEL (11), el primer estudio aleatorizado para comprobar la eficacia de los stents farmacoactivos en pacientes con enfermedad coronaria, animó a muchos cardiólogos intervencionistas a creer en el fin de la reestenosis del stent, el eterno talón de Aquiles del intervencionismo coronario percutáneo. El uso de una capa metálica

que eliminaba el retroceso elástico vascular junto con la liberación de fármacos antiproliferativos, mejoró significativamente la eficacia de estas intervenciones. Estos efectos beneficiosos supusieron una disminución drástica en la necesidad de nuevas revascularizaciones, pero todavía quedaba lejos el sueño de la “reestenosis cero” como se había sugerido tras los primeros estudios. De hecho, a pesar de estos progresos, la mayoría de los eventos adversos a 1 año se debían al fallo en la lesión diana (5-10%) (12)(13).

Por lo tanto, el tratamiento de los pacientes con reestenosis del stent continúa siendo un importante reto terapéutico en la práctica habitual. El tratamiento óptimo de esta entidad continúa sin estar claro. Las herramientas terapéuticas para el manejo de estos pacientes incluyen la angioplastia simple con balón, la angioplastia con balón de corte, el stent metálico, la braquioterapia vascular, el uso de stent farmacoactivo, el cambio de droga en el stent farmacoactivo (*switch strategy*), o el balón liberador de fármacos.

2.2 Definición y clasificación

La reestenosis intrastent es un proceso gradual, determinado por angiografía coronaria, que se define como una disminución del diámetro de la luz de más del 50% en el segmento tratado con un stent o en sus bordes (5 mm de los segmentos proximales y distales adyacentes al stent) (14).

La definición de reestenosis intrastent clínica requiere la presencia de una disminución del diámetro del vaso mayor del 50% asociada a:

- síntomas clínicos compatibles con angina,
- cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia subyacente,

- valoración funcional invasiva positiva mediante reserva fraccional de flujo (FFR<0,80),
- valoración mediante ecografía intravascular coronaria (IVUS) objetivándose un área seccional mínima <4 mm² (o 6 mm² si se trata del tronco común izquierdo)
- presencia de una reducción severa del diámetro por angiografía (≥70%) aún en ausencia de síntomas o signos de isquemia (15).

Clásicamente en la clínica se utilizan dos clasificaciones para estudiar las reestenosis de stent: la clasificación de Mehran y la clasificación de las lesiones coronarias de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)

2.2.1 Clasificación de Mehran

La clasificación de Mehran (16), publicada en 1999, es la clasificación más usada para definir el tipo de reestenosis del stent. Se trata de una clasificación angiográfica morfológica que divide las lesiones en función de la longitud de la reestenosis y de la localización de la misma (**Figura 1**). Así, las reestenosis de stent se dividen en:

- Reestenosis focales o tipo I: lesiones de <10 mm. Éstas a su vez se dividen en 4 subtipos:
 - Tipo IA: las que afectan a la unión entre dos stents
 - Tipo IB: lesiones focales en el margen del stent
 - Tipo IC: se sitúan fundamentalmente en el cuerpo del stent.
 - Tipo ID: lesiones multifocales

- Reestenosis difusas: son lesiones de >10 mm. En función de la localización o severidad se dividen en:
 - Tipo II o difusas: lesiones intra-stent
 - Tipo III o proliferativas: lesiones que afectan tanto al stent como a los bordes fuera del stent.
 - Tipo IV u oclusivas: oclusión completa del stent por reestenosis.

Esta clasificación se origina inicialmente para estudiar las reestenosis de stents metálicos convencionales y, además de ayudar a diferenciar los distintos tipos de reestenosis, se objetivó que era capaz de predecir la necesidad de nueva revascularización: un 19% en las lesiones focales; un 35% en las lesiones difusas; un 50% en las lesiones proliferativas y un 98% en las lesiones oclusivas. Posteriormente, se validó su poder predictivo para las reestenosis de los stents farmacoactivos (17).

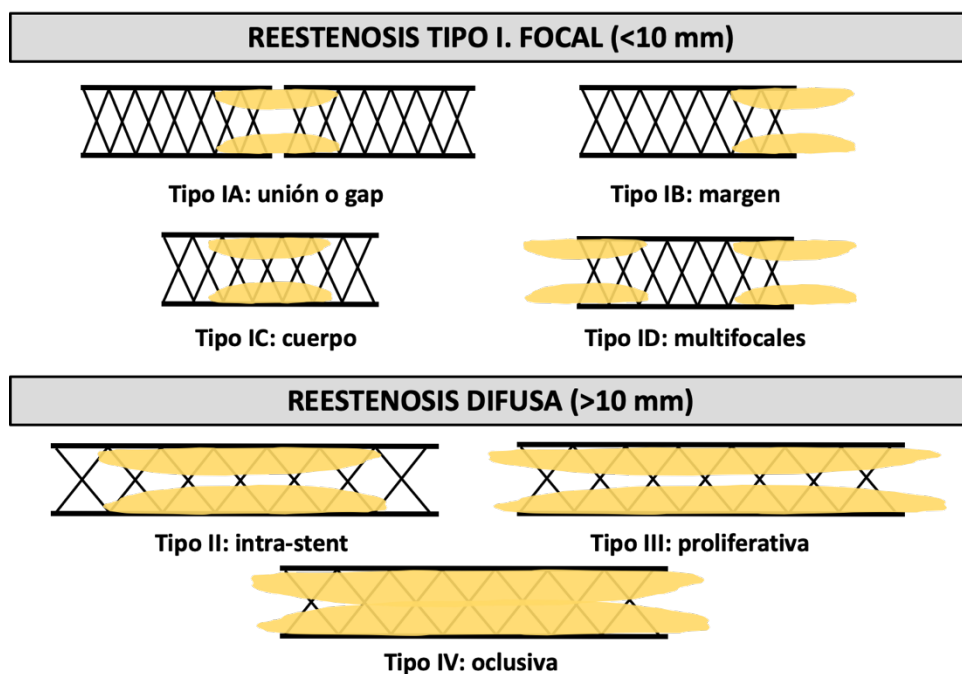


Figura 1. Clasificación de Mehran

2.2.2 Clasificación de la ACC/AHA

El American College of Cardiology (ACC) y American Heart Association (AHA) propusieron clasificar las lesiones coronarias en función de su complejidad en A, B o C (18); sistema de clasificación que ha sido ampliamente usado en el campo del intervencionismo coronario (**Tabla 1**). Esta clasificación ha sido validada también para las reestenosis intrastent (19), observándose que las lesiones tipo B2 y C se asocian más frecuentemente a peores resultados angiográficos, mayor necesidad de nueva revascularización y mayor probabilidad de eventos clínicos coronarios en el seguimiento.

TIPO A (tasa éxito alta, 85%)	
Longitud <10 mm Concéntrica Sin tortuosidad Angulación <45º Pared lisa	Calcio ligero o ausente No oclusiva No bifurcada Ausencia de trombo
TIPO B (tasa éxito moderada, 60-85%)	
Longitud 10-20 mm Excéntrica Tortuosidad moderada Angulación moderada 45-90º Pared irregular	Calcificación moderada Lesiones ostiales Bifurcación (se puede proteger con guía) Trombo presente Oclusión <3 meses de evolución
TIPO C (tasa de éxito baja, <60%)	
Difusa >20 mm Tortuosidad excesiva Angulación severa >90º	Bifurcación sin poder proteger con guía Lesión en injertos venosos Oclusión >3 meses de evolución

Tabla 1. Clasificación de lesiones coronarias de la AHA/ACC

2.3 Incidencia y curso de la reestenosis

Determinar la incidencia exacta de la reestenosis de stent presenta grandes dificultades por depender de múltiples factores y variables. Así, en la era pre-stent, la incidencia de reestenosis angiográfica se situaba en torno al 32-55%, disminuyendo al 17-41% tras el implante de stents metálicos convencionales. Con la llegada de los stents farmacoactivos, esta cifra se redujo al 10% (9)(12)(20).

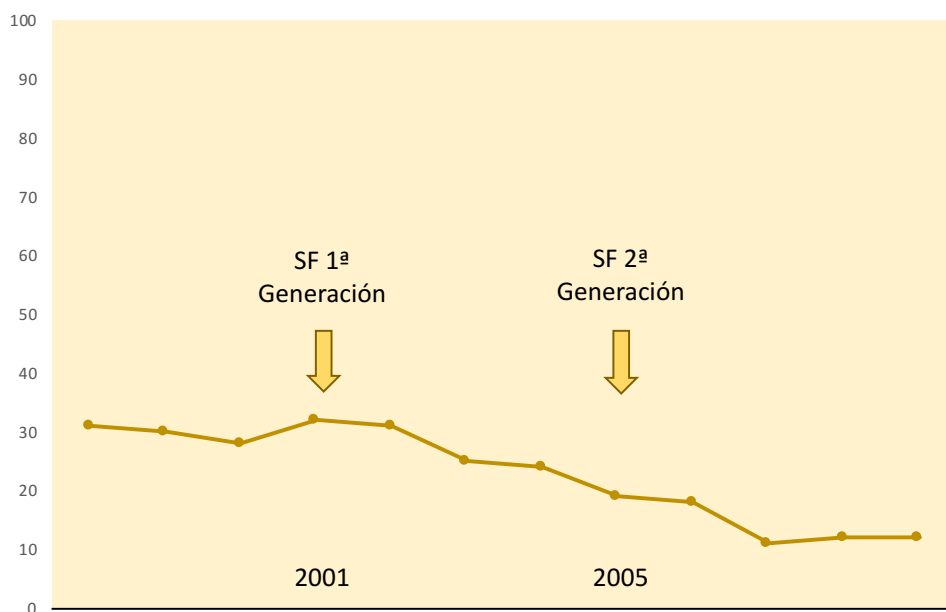


Figura 2. Incidencia de reestenosis en las últimas décadas

El estudio de Cassesse et al (13), que incluyó más de 10.000 pacientes con seguimiento angiográfico sistemático, objetivó una tasa de reestenosis en torno al 30% en la era de los stents convencionales. Tras el implante de stents farmacoactivos de primera generación se observó una reducción de reestenosis angiográfica al 15% (OR 0.35; IC 95% 0.31-0.39) y una reducción en torno al

12% con los stents farmacoactivos de segunda generación (OR 0.67; IC 95% 0.58-0.77) (**Figura 2**).

Por otro lado, es interesante tener en cuenta que estudios más recientes en los que no se ha realizado seguimiento angiográfico rutinario, han objetivado una incidencia de reestenosis clínica menor del 5% a los 12 meses.

El tiempo del crecimiento neointimal y de la aparición de la reestenosis difiere considerablemente en función de si se trata de un stent convencional o un stent farmacoactivo. Esto se debe, fundamentalmente, al retardo en la reparación arterial coronaria que se produce con los segundos. En estudios clásicos, con seguimiento angiográfico protocolizado, se observó que la reestenosis de stents convencionales secundaria a una hiperplasia neointimal era un proceso continuo con mayor tendencia a ocurrir en los primeros 6 meses tras el implante. Tras este tiempo los resultados angiográficos tardíos permanecían estables o incluso mejoraban con el paso del tiempo (21). En cambio, en el seguimiento clínico muy tardío, se observó una mayor tasa de fallo de lesión diana desde los 4 años tras el implante hasta los 15-20 años (22).

A su vez, tras el implante de stents farmacoactivos el curso de la reestenosis parece ser diferente. Así, la reestenosis de stents farmacoactivos tiende a presentar un retraso en su aparición, con un pico de eventos a partir de los 6 meses. Esto estaría en relación con datos observados en estudios anatomopatológicos en los que se detectaba un retraso en la endotelización de los stents farmacoactivos en los primeros meses tras el implante (23)(24).

En resumen, teniendo en cuenta tanto los estudios iniciales de tratamiento de lesiones de novo favorables con stents farmacoactivos en los que la incidencia de reestenosis tendía a cero y los siguientes estudios con

seguimientos angiográficos a corto y largo plazo, así como estudios de mundo real (*all comers*) con el uso de stents farmacoactivos en lesiones mucho más complejas, podemos determinar que la incidencia de la reestenosis de stents farmacoactivos se sitúa en torno al 5-10% (**Tabla 2**).

2.4 Fisiopatología de la reestenosis

El daño vascular ocasionado durante el intervencionismo coronario percutáneo y el implante de un stent conlleva un proceso inflamatorio y de reparación vascular de gran complejidad. Además esta agresión afecta al proceso aterosclerótico subyacente cambiando su curso natural a una situación mucho más agresiva (25). La primera consecuencia de la angioplastia es la denudación endotelial, una disrupción mecánica de la placa aterosclerótica y una sobredistensión de toda la pared arterial. La respuesta vascular inicial a esta agresión consiste en la agregación plaquetaria y formación de trombo, así como el depósito de fibrina. Además, se produce una adhesión de neutrófilos y monocitos circulantes. Unas semanas después, estas células inflamatorias agudas son sustituidas por células inflamatorias crónicas (macrófagos y células gigantes), pudiendo durar este proceso de reacción inflamatoria semanas o meses.

Teniendo presente este proceso inflamatorio, se pueden diferenciar dos mecanismos biológicos involucrados en la reestenosis del stent: la hiperplasia neointimal y la neoaterosclerosis. El retroceso elástico vascular (*recoil*) agudo y crónico, que contribuye a la pérdida luminal tras angioplastia con balón no se produce ante la presencia del stent en la pared coronaria.

INTRODUCCIÓN

Tabla 2. Estudios que comparan los stents convencionales frente a los stents farmacoactivos en el tratamiento de lesiones de novo.

ESTUDIO	Nº de pacientes	Tratamiento	Seguimiento	Resultados
RAVEL	238	SF-S vs SC	Angiográfico 6 meses Clínico 12 meses	Reestenosis binaria: 0 vs 26.6% RLD: 0 vs 23.7%; p<0.05 MACE: 5.8%
			Clínico 5 años	TLR: 10.3% vs 26%; p<0.001 MACE: 25.8% vs 35.2%; p<0.05
SIRIUS	322	SF-S vs SC	Angiográfico 8 meses Clínico 12 meses	Reestenosis binaria: 3.2% vs 35.4%; p<0.001 RLD: 4.9% vs 20.2%; p<0.001 MACE: 8.3% vs 32.3%; p<0.001
			Clínico 5 años	RLD: 9.4% vs 24.2%; p<0.001 MACE: 20.3% vs 3.5%; p<0.001
TAXUS IV	1274	SF-P vs SC	Angiográfico 9 meses Clínico 9 meses	Reestenosis binaria: 5.5% vs 24.4%; p<0.001 RLD: 9.1% vs 20.5%; p<0.001 MACE: 8.5% vs 15%; p<0.001
			Clínico 5 años	RLD: 9.1% vs 20.5%; p<0.001 MACE: 24% vs 32%; p<0.001
SPIRIT I	56	SF-E vs SC	Angiográfico 6 meses Clínico 6 meses	Reestenosis binaria: 0 vs 25.9%; p<0.05 RLD: 3.8% vs 21.4% MACE: 7.7% vs 21.4%
			Clínico 5 años	RLD: 8.3% vs 28% MACE: 16.7% vs 28%
ENDEAVOR II	1197	SF-Z vs SC	Angiográfico 12 meses Clínico 12 meses	Reestenosis binaria: 9.4% vs 33.5%; p<0.001 RLD: 4.6% vs 11.8%; p<0.001 MACE: 7.9% vs 15.1%; p<0.001
			Clínico 5 años	RLD: 7.5% vs 16.3%; p<0.001 MACE: 15.4% vs 24.4%; p<0.001

SF-S: stent farmacoactivo de sirolimus; SC: stent convencional; RLD: revascularización de lesión diana; MACE: eventos adversos cardiacos mayores; SF-P: stent farmacoactivo de paclitaxel; SF-E: stent farmacoactivo de everolimus; SF-Z: stent farmacoactivo de zotarolimu

2.4.1 Hiperplasia neointimal.

La reestenosis es una respuesta inflamatoria que se produce por una agresión directa sobre la pared del vaso, asociada a la presencia de manera continua de un material extraño (struts metálicos). Este daño estimula crónicamente un proceso inflamatorio que condiciona la migración y proliferación de células musculares lisas desde la capa media hasta la íntima (26). De esta forma, se produce una capa neointimal compuesta por células musculares lisas y una matriz extracelular de proteoglicanos, que será cubierta por células endoteliales desde la luz de la arteria. Estos datos se han podido confirmar en estudios anatomopatológicos al observarse en las placas analizadas un aumento de factores de crecimiento y de células inflamatorias (27).

Características	Stent convencional	Stent farmacoactivo
Morfología	Difusa	Focal (bordes)
Tipo de tejido	Homogéneo	Heterógeno
Célularidad músculo liso	Rico	Hipocelular
Proteoglicanos	Moderado	Alto
Endotelización completa	3-6 meses	<48 meses
Neoaterosclerosis	Infrecuente / tardía	Frecuente / curso acelerado

Tabla 3. Diferencias patológicas entre la reestenosis de stent convencional y stent farmacoactivo

Los patrones difusos de reestenosis se caracterizan por presentar una gran cantidad de células musculares lisas rodeadas de menor proporción de matriz extracelular. Son más típicos de reestenosis de stents convencionales, ya que

los stents farmacoactivos, debido a la presencia de droga antiproliferativa, evitan la regeneración endotelial y se caracterizan por una mayor proporción de fibrina (28) (**Tabla 3**).

2.4.2 Neoaterosclerosis

La neoaterosclerosis es una nueva enfermedad que consiste en la aparición de lesiones ateroscleróticas en la neoíntima emergente. Los mecanismos patogénicos y/o predictores de este fenómeno no están bien definidos.

La neoaterosclerosis está relacionada con la regeneración incompleta del endotelio y como resultado, una disfunción endotelial persistente, lo que permite un contacto directo de manera crónica con los lípidos circulantes y acelera el proceso aterosclerótico. Esto ocasiona engrosamiento intimal, depósito de lípidos con fibroateroma de capa fina e incluso la presencia de core necrótico (**Tabla 3**). Estudios realizados en autopsias han detectado que la presencia de neoaterosclerosis es más frecuente (31% vs 16%) y más precoz (2 años vs 6 años) en los stents farmacoactivos que en los stents convencionales (29).

Existen varios factores independientes que predicen la aparición de neoaterosclerosis: menor edad, mayor duración desde el implante del stent, tabaco, enfermedad renal y niveles de LDL-colesterol >70 mg/dl (29).

2.5 Factores predisponentes para la reestenosis

Existen múltiples factores que juegan un rol importante en la aparición de la reestenosis tanto de stents convencionales como de stents farmacoactivos, influyendo en el pronóstico a largo plazo de estos pacientes (6). Podemos

clasificar los factores predisponentes en 3 grupos: relacionados con el paciente, relacionados con el procedimiento y relacionados con la lesión (**Figura 3**).

La diabetes mellitus es el principal factor de riesgo en la aparición de reestenosis, especialmente tras el implante de stents convencionales (30)(31). Otros factores clínicos que aumentan el riesgo de aparición de reestenosis son la insuficiencia renal crónica y la presencia de historia previa de revascularización quirúrgica con bypass (32).

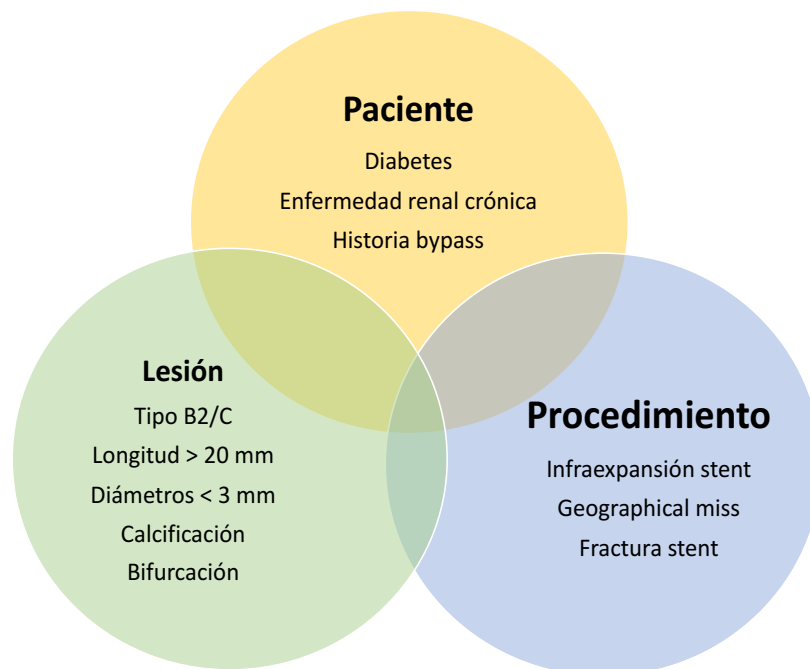


Figura 3. Factores predisponentes de reestenosis de stent en función de las características del paciente, del procedimiento o de la lesión

En relación al procedimiento, el factor más frecuentemente asociado a la aparición de reestenosis es el diámetro luminal mínimo tras el implante del stent y su expansión final (33). La infraexpansión del stent puede ser debida también a su liberación a bajas presiones o a una calcificación excesiva del vaso que

impide la correcta expansión del stent. Por este motivo, la preparación de la lesión previa al implante del dispositivo, especialmente en lesiones complejas o calcificadas, es fundamental.

Otros motivos asociados a la aparición de la reestenosis es el fenómeno conocido como “*longitudinal geographical miss*”, que consiste en no cubrir toda la zona predilatada del vaso con el stent implantado (34). La fractura del stent es otro factor que puede desencadenar la reestenosis, siendo más frecuentes en la coronaria derecha y en algunos tipos de stents farmacoactivos (35)(15). En este caso el stent deja de realizar su función de soporte de la pared vascular y en los stents farmacoactivos la liberación del fármaco puede no ser adecuada en la zona de la discontinuidad estructural.

Análisis multivariantes de estudios previos muestran como factores independientes asociados a la reestenosis, los vasos pequeños (OR 1.59; IC 95% 1.52-1.68; por cada 0.5 cm menor), la longitud total de los stents implantados (OR 1.27 [1.21-1.33]), las lesiones morfológicamente complejas (OR 1.35 [1.20-1.51]), la diabetes mellitus (OR 1.32 [1.19-1.46]) y una historia previa de revascularización con bypass (OR 1.38 [1.20-1.58]) (13). Kastrati et al, observaron que las lesiones complejas (B2/C), la reestenosis previa, los vasos <3 mm, la longitud >15 mm y algunos stents convencionales (36), eran predictores de reestenosis. En este estudio los vasos pequeños fueron el factor más potente, con un incremento del 79% de riesgo en vasos de 2.7 mm frente a vasos de 3.4 mm de diámetro.

2.6 Presentación clínica

Desde el punto de vista de la presentación clínica, tradicionalmente se ha considerado la reestenosis como un proceso benigno y con una presentación predominantemente estable (35)(37). Esto se consideraba así porque se pensaba que el sustrato anatomopatológico de la reestenosis de stent más frecuente era la proliferación progresiva y homogénea de células musculares lisas. Sin embargo, se ha observado que hasta un tercio de los pacientes se pueden presentar como un síndrome coronario agudo, y en los estudios más recientes de pacientes con reestenosis, aproximadamente un 20% de los mismos presentan aumento de marcadores de daño miocárdico cumpliendo criterios de infarto agudo de miocardio (5)(38).

Los pacientes con reestenosis de stent farmacoactivos se presentan más frecuentemente como síndrome coronario agudo (39). La causa de esta predisposición es desconocida. No obstante, este fenómeno podría estar en relación con el hecho de que en estos pacientes la probabilidad de que la reestenosis sea secundaria a neoaterosclerosis es más frecuente. La aceleración del proceso aterosclerótico en estos pacientes puede desembocar en la ruptura de placa y la formación de trombo intrastent, explicando la presentación como síndrome coronario agudo (40).

Por último, es importante tener en cuenta que los pacientes que se presentan con clínica estable presentan mejor pronóstico, y muy especialmente aquellos que presentan reestenosis angiográfica pero clínicamente asintomática (41). Por lo tanto, el tratamiento de pacientes asintomáticos (conocido como “reflejo oculoestenótico”) debería evitarse en la medida de lo posible (42). En estos casos se recomienda la valoración funcional de estas lesiones mediante el

uso de guías de presión en el laboratorio de hemodinámica. Varios estudios han validado el uso de la reserva fraccional de flujo en la toma de decisiones sobre el tratamiento de estos pacientes, y han demostrado que la evolución de los pacientes con valores de FFR>0.75, en los que no se realiza tratamiento, es excelente (43)(44).

2.7 Diagnóstico y evaluación de la reestenosis de stent

La coronariografía selectiva invasiva es la principal herramienta diagnóstica disponible actualmente para el diagnóstico y la caracterización de la reestenosis de stent. A pesar de la mejoría técnica en los equipos de rayos, la coronariografía permite diagnosticar la presencia de reestenosis, pero en pocas ocasiones permite determinar la causa subyacente como la infraexpansión o la fractura del stent.

Las técnicas de imagen intravascular juegan un papel muy importante en la evaluación de los factores mecánicos que contribuyen a la reestenosis del stent. Por este motivo, se recomienda el uso de la ecografía intravascular o de la tomografía de coherencia óptica cuando se va a realizar intervencionismo sobre pacientes que sufren un “fracaso del stent”. Estas pruebas de imagen nos van a permitir estudiar con detalle el vaso nativo (placa subyacente y segmentos de referencia), el segmento tratado con stent, así como determinar los mecanismos causales de la reestenosis (infraexpansión del stent, stents implantados con tamaño más pequeño que el vaso nativo o incluso la fractura del stent) (45)(46). Además, la imagen intracoronaria nos permite visualizar la presencia de hiperplasia intimal, neoaterosclerosis, estenosis del borde del stent

(*geographical miss*) o zonas de calcificación severa. Esta información puede ser muy importante para elegir una adecuada técnica en la preparación de la lesión, así como una técnica de tratamiento adecuada (tamaño y expansión del dispositivo utilizado).

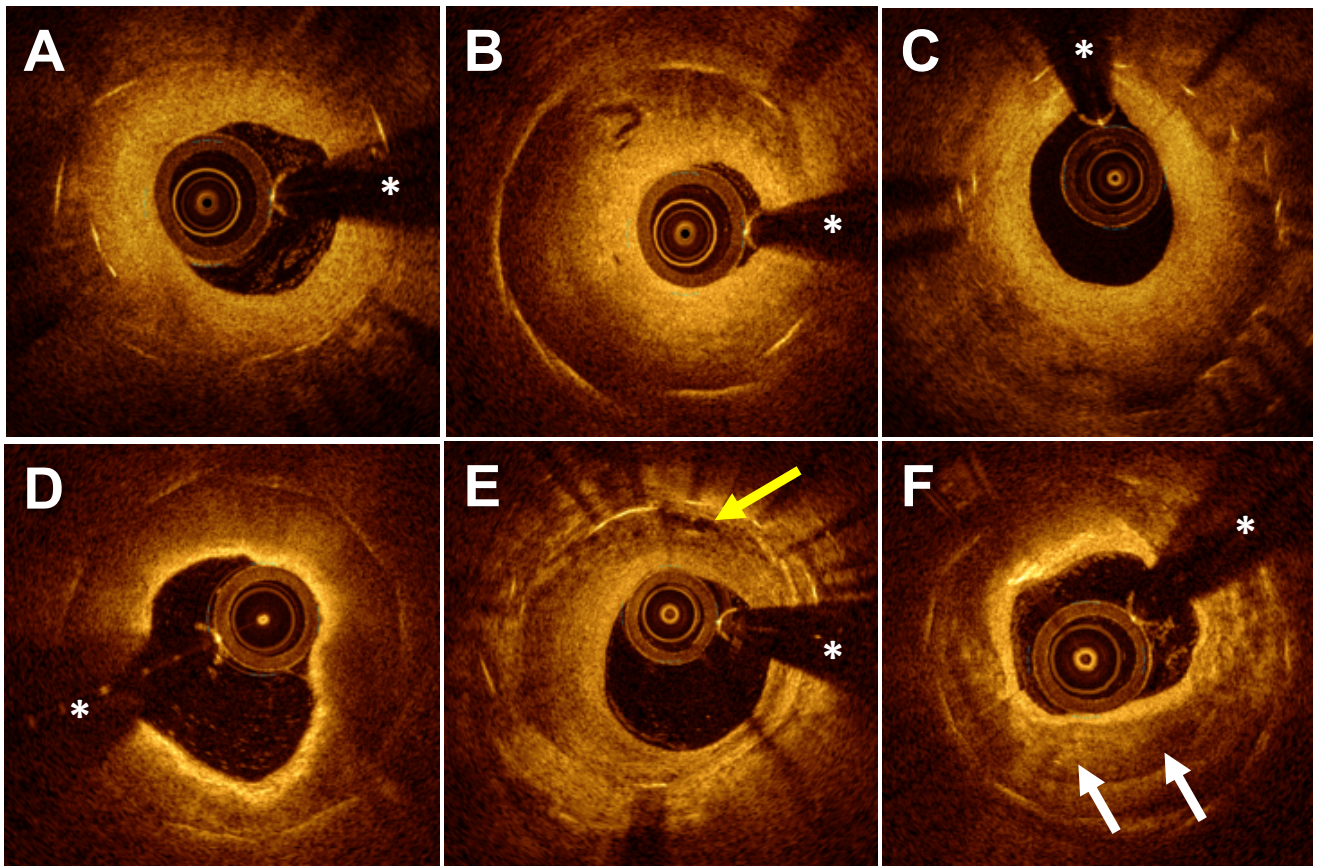


Figura 4. Imágenes de tomografía de coherencia óptica que muestra distintos patrones de reestenosis de stent.

A) Reestenosis de stent secundaria a hiperplasia intimal (patrón homogéneo). **B-C)** Patrón en capas de reestenosis. **D-F)** Patrones heterogéneos de reestenosis compatibles con neoaterosclerosis con neovasos (flecha amarilla) y zonas de calcificación intrastent (flechas blancas). *artefacto de la guía

La tomografía de coherencia óptica, gracias a su excelente resolución axial (15 μm) ofrece imágenes de gran calidad que permite caracterizar

morfológicamente el tejido reestenótico. Gonzalo et al distinguieron diferentes patrones de tejido reestenótico de acuerdo con las imágenes observadas por tomografía de coherencia óptica: patrón de tejido homogéneo (hiperplasia neointimal, típica de reestenosis de stent convencional, rica en células musculares lisas) o patrón heterogéneo o en capas (típico de stents farmacoactivos, rico en proteoglicanos y fibrina) (47) (**Figura 4**).

Finalmente, la tomografía computarizada (TC) multicorte permite estudiar las estenosis coronarias en los vasos nativos. El estudio de la reestenosis de stent es mucho más complicado debido a que los stents metálicos producen un artefacto denominado “*metal-blooming*” que es mayor en aquellos stents con diámetros inferiores a 3 mm (48). En un metanálisis, se objetivó una sensibilidad y una especificidad en la detección de la reestenosis con TC del 90% y 91%, con un valor predictivo positivo y negativo del 68% y 98%, respectivamente (49).

2.8 Tratamiento de la reestenosis

En la **Tabla 4** se resumen los principales estudios aleatorizados que estudian diferentes estrategias de tratamiento en los pacientes con reestenosis intrastent: angioplastia con balón simple, braquiterapia, balón de corte, aterectomía rotacional, stent convencional, stent farmacoactivo y balón farmacoactivo.

Tabla 4.1. Estudios aleatorizados en el tratamiento de la reestenosis intrastent.

Estudio/ Primer autor	Año	Stent	Terapia	n	Edad (años)	DM (%)	Longitud (mm)	DRV (mm)	DLM (mm)	Seguimiento angiográfico						Seguimiento clínico						
										Tiempo (meses)	RE binaria	PT-IsT (mm)	PT-IS (mm)	DLM (mm)	DE (%)	Tiempo (meses)	MACE (%)	Muerte (%)	IM (%)	RLD (%)	RVD (%)	
BRAQUITERAPIA VASCULAR																						
Teirstein et al. (50)	1997	SC	BT	26	70	27.0	12.9	2.88	1.10	6	17	0.38		2.43	17.0	12	15.0	0.0	4.0	12.0		
			AB/SC	29	69	41.0	11.9	2.78	1.03		54	1.03		1.85	37.0		48.0	3.0	0.0	45.0		
WRIST (51)	2000	SC	BT	50	63	39.0	28.8	2.71	0.94	6	22	0.22		2.03	30.0	12	35.3	6.2	9.2	23.0	33.8	
			ICP	50	62	45.0	26.7	2.72	0.81		60	1.00		1.24	57.0		67.3	6.2	9.2	63.1	67.6	
Leon et al. (52)	2001	SC	BT	131	58	31.0	19.0	2.69	0.98	6	32	0.73		1.78	46.0	9	28.2	3.1	9.9	24.4	31.3	
			ICP	121	61	31.0	20.3	2.73	0.96		55	1.14		1.37	53.0		43.8	0.8	4.1	42.1	46.3	
SISR (53)	2006	SC	SF	259	63	33.3	17.2	2.62	0.78	6	20	0.33	0.23	1.8	32.4	9	10.0	0.0	0.4	8.5	10.8	
			BT	125	64	29.6	16.8	2.64	0.86		30	0.27	0.33	1.52	41.0		19.2	0.0	0.0	19.2	21.6	
TAXUS V ISR (54)	2006	SC	BT	201	63	30.3	15.0	2.61	0.83	9	31		0.27	1.55	31.2	9	20.1	0.5	4.6	20.1	23.7	
			SF-P	195	63	40.0	15.9	2.68	0.80		15	0.25	0.11	1.99	14.5		11.5	0.0	3.7	7.9	12.0	
INDEED (55)	2007	SC	SF	65	61	30.8	27.5	2.77	0.78	6	6	0.15	0.23	2.29	20.4	12	7.7	3.1	1.5	4.6		
			BT	64	60	31.3	27.8	2.67	0.81		21	0.55	0.40	1.76	32.6		18.8	0.0	0.0	18.8		
Wiemer et al. (56)	2011		SF	44	65	49.0	25.2	2.89	0.70	6	4	0.09		2.66	7.8	12	4.0	2.0	0.0	2.0	2.0	
			BT	47	64	49.0	17.2	2.77	0.85		23	0.39		1.75	36.9		27.0	2.0	6.0	16.0	19.0	
BALÓN DE CORTE																						
Montorsi et al. (57)	2004	SC	AB	25	61			3.19	1.07							6	28.0	0.0		40.0		
			BC	25	66			3.28	0.93						17.0		0.0		12.5			
RESCUT (58)	2004	SC	BC	214	62	24.0		2.58	0.83	7	30	0.56		1.61	39.0	7	16.4	1.4	1.4	13.5		
			AB	214	61	27.0		2.53	0.84		31	0.62		1.55	40.0		15.4	0.9	1.4	13.1		
ATERECTOMÍA ROTACIONAL																						
ARTIST (59)	2002	SC	AB	146	61	25.0	13.6	2.65	0.53	6	51	0.67		1.20	56.0	6	20.4			31.0		
			ROTA	152	62	26.0	13.6	2.63	0.54		64	0.91		0.99	63.0		9.9			39.0		
ROSTER (60)	2004	SC	ROTA	100	63	31.0	18.6	2.85	0.82	9	42					12	38.0	2.0	3.0	32.0		
			AB/SC	100	65	30.0	16.7	2.82	0.92		56						52.0	2.0	3.0	45.0		

DM: diabetes mellitus; DRV: diámetro de referencia del vaso; DLM: diámetro luminal mínimo; RE: reestenosis binaria; PT-IsT: pérdida luminal tardía en el stent; PT-IS: pérdida luminal tardía en el segmento; DE: diámetro de estenosis; MACE: eventos adversos cardíacos mayores; IM: infarto de miocardio; RLD: revascularización de la lesión diana; RVD: revascularización del vaso diana; SC: stent convencional; BT: braquiterapia; AB: angioplastia balón; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; SF: stent farmacológico; SF-P: stent farmacológico de paclitaxel; BC: balón de corte; ROTA: aterectomía rotacional; SF-S: stent farmacológico de sirolimus; SF-E: stent farmacológico de everolimus; BF: balón farmacológico; BC-BF: balón de corte previo a balón farmacológico; AB-BF: angioplastia balón simple previo a balón farmacológico.

INTRODUCCIÓN

Tabla 4.2 (continuación). Estudios aleatorizados en el tratamiento de la reestenosis intrastent.

Estudio/ Primer autor	Año	Stent	Terapia	n	Edad (años)	DM (%)	Longitud (mm)	DRV (mm)	DLM (mm)	Seguimiento angiográfico						Seguimiento clínico							
										Tiempo (meses)	RE binaria	PT-IST (mm)	PT-IS (mm)	DLM (mm)	DE (%)	Tiempo (meses)	MACE (%)	Muerte (%)	IM (%)	RLD (%)	RVD (%)		
STENT CONVENCIONAL																							
RIBS I (61)	2003	SC	SC	224	61	27.0	12.7	2.87	0.68	6	38	1.12	1.06	1.63	45.0	12	23.0	4.0	2.2		19.6		
			AB	226	61	26.0	13.0	2.83	0.67		39	0.73	0.72	1.52	46.0		29.0	3.0	5.3		24.3		
STENT FARMACOACTIVO																							
ISAR-DESIRE (62)	2005	SC	SF-S	100	63	31.0	12.4	2.60	0.91	6-8	14	0.10	0.30	2.12	23.1	12	11.0	2.0	1.0		8.0		
			SF-P	100	65	27.0	11.5	2.60	0.97			22	0.26	0.55	2.02		26.6		22.0	1.0	2.0		19.0
			AB	100	64	25.0	12.3	2.57	0.95			45			1.40		45.8		36.0	3.0	0.0		33.0
RIBS II (63)	2006	SC	SF	76	64	38.0	16.9	2.66	0.74	9	11		0.13	2.52	8.0	12	11.8	3.9	2.6		10.5		
			AB	74	64	31.0	15.7	2.68	0.70			39		0.69	1.54		40.0		31.1	4.1	2.7		29.7
ISAR-DESIRE 2 (64)	2010	SF	SF-P	225	67	38.8	12.5	2.75	0.95	6-8	21	0.38	0.25	2.16	25.4	12	19.6	4.5	1.8	13.8			
			SF-S	225	66	38.2	12.7	2.78	1.02			19	0.40	0.26	2.14		26.6		20.4	3.4	2.7	14.3	
Song et al. (65)	2012	SF	BC	48	62	31.2	7.5	2.93	0.80	9	21	0.30	0.25	2.08	16.5	12	6.3	0.0	0.0	6.3	6.3		
			SF-S	48	65	37.5	8.6	3.18	0.68			3	0.02	0.06	2.57		12.5		6.3	0.0	6.3	0.0	0.0
			SF-S-difusa	32	61	25.0	22.2	3.19	0.94			5	0.13	0.13	2.58		25		9.6	3.1	3.1	3.1	3.1
			SF-E-difusa	34	65	35.3	22.5	3.43	0.75			14	0.07	0.07	2.71		18		8.8	2.9	2.9	5.8	5.8
CRISTAL (66)	2012	SF	SF-S	136	68	39.0	14.6	2.60	1.09	12	11	0.37		2.14	21.0	12		2.2	2.9	5.9	2.2		
			AB	61	67	38.0	13.4	2.50	1.58			14	0.41		1.71		29.8		1.6	1.6	13.1	0.0	
RESTENT-ISR (67)	2016	SF	SF-E	158	64	36.7	22.5	3.06	0.69	9		0.40		2.54	16.7	36	15.8	0.6	1.9	14.5			
			SF-S	146	62	36.3	24.7	3.12	0.81				0.45		2.53		17.4		22.6	2.1	2.7	21.2	

DM: diabetes mellitus; DRV: diámetro de referencia del vaso; DLM: diámetro luminal mínimo; RE: reestenosis binaria; PT-IST: pérdida luminal tardía en el stent; PT-IS: pérdida luminal tardía en el segmento; DE: diámetro de estenosis; MACE: eventos adversos cardíacos mayores; IM: infarto de miocardio; RLD: revascularización de la lesión diána; RVD: revascularización del vaso diána; SC: stent convencional; AB: angioplastia balón; SF: stent farmacoactivo; SF-P: stent farmacoactivo de paclitaxel; BC: balón de corte; SF-S: stent farmacoactivo de sirolimus; SF-E: stent farmacoactivo de everolimus;

INTRODUCCIÓN

Tabla 4.3 (continuación). Estudios aleatorizados en el tratamiento de la reestenosis intrastent.

Estudio/ Primer autor	Año	Stent	Terapia	n	Edad (años)	DM (%)	Longitud (mm)	DRV (mm)	DLM (mm)	Seguimiento angiográfico						Seguimiento clínico						
										Tiempo (meses)	RE binaria	PT-IST (mm)	PT-IS (mm)	DLM (mm)	DE (%)	Tiempo (meses)	MACE (%)	Muerte (%)	IM (%)	RLD (%)	RVD (%)	
BALÓN FARMACOACTIVO EN PACIENTES CON REESTENOSIS DE STENT CONVENCIONAL																						
PACCOCATH-ISR (68)	2006	SC	BF	26	64	15.0	17.9	2.94	0.75	6	5	0.09	0.03	2.31		12	4.0	4.0	4.0	0.0		
			AB	26	64	23.0	18.1	2.95	0.67			43	0.76	0.74	1.60			31.0	0.0	8.0	23.0	
PEPCAD II (69)	2009	SC	BF	66	65	33.3	15.7	2.85	0.74	6	4.0	0.19	0.17	2.08	29.4	12	7.6	1.5	0.0	6.3		
			SF	65	65	26.2	15.4	2.83	0.77			12.0	0.45	0.38	2.11		34.2	16.9	0.0	1.5	15.4	
RIBS V (70)	2014	SC	BF	95	67	32.0	13.7	2.64	1.02	6	9.5		0.14	2.03	24	12	8.0	4.0	3.0	6.0	6.0	
			SF-E	94	64	20.0	13.8	2.64	0.93			4.7		0.04	2.44		13	6.0	0.0	4.0	1.0	2.0
SEDUCE (71)	2014	SC	BF	25	68	24.0		3.00	0.98	9	9.1	0.28	0.16	2.13	26.4	12		4.2	0.0	4.2	8.3	
			SF-E	25	64	4.0		2.85	0.57			0.0	0.07	0.08	2.54		11.4		4.0	4.0	8.0	16.0
TIS (72)	2016	SC	BF	68	66	25.0		2.64	0.92	12	8.7	0.09		2.09	26.2	12	10.3	1.5	1.5		7.4	
			SF-E	68	66	26.5		2.66	0.79			19.1	0.44		2.07		30.9	19.1	1.5	1.5		16.2
BALÓN FARMACOACTIVO EN PACIENTES CON REESTENOSIS DE STENT FARMACOACTIVO																						
Habara et al. (73)	2011	SF	BF	25	70	56.0	12.7	2.69	0.99	6	9.0	0.18	0.17	1.82	34.2	6	4.3	0.0	0.0	4.3		
			AB	25	69	68.0	13.2	2.90	0.92			63.0	0.72	0.72	1.28		58.0	41.7	0.0	0.0	41.7	
PEPCAD-DES (74)	2012	SF	BF	72	70	36.1	11.2	2.29	0.66	6	17.0	0.43	0.32	1.75	29.6	6	16.7	1.4	0.0	15.3		
			AB	38	64	34.2	12.2	2.30	0.62			58.0	1.03	0.99	1.10		51.1	50.0	10.5	2.6	36.8	
ISAR-DESIRE 3 (75)	2013	SF	BF	137	68	41.0		2.75	0.97	6-8	27.0	0.37		1.79	38.0	12	23.5	2.2	2.1	22.1	24.2	
			SF-P	131	69	47.0		2.80	0.93			24.0	0.34		1.82		37.4	19.3	4.6	2.4	13.5	16.6
			AB	134	67	37.0		2.72	0.88			57.0	0.70		1.26		54.1	46.2	5.3	1.5	43.5	45.1
Habara et al. (76)	2013	SF/SC	BF	137	68	46.0	12.8	2.52	0.86	6	4.3	0.11	0.18	1.87	28.1	6	6.6	0.0	0.0	2.9	6.6	
			AB	71	70	42.0	13.7	2.49	0.84			31.9	0.49	0.72	1.42		44.1	31.0	0.0	0.0	31.0	31.0
PEPCAD-China (77)	2014	SF	BF	109	62	40.0	12.5	2.66	0.85	9	18.6	0.54	0.46	1.80	29	12	16.5	0.0	3.7	14.7	16.5	
			SF-P	106	62	33.0	13.8	2.72	0.86			23.8	0.62	0.55	1.76		31	16.0	2.0	6.6	10.4	16.0
RIBS IV (78)	2015	SF	BF	154	66	49.0	10.4	2.59	0.79	6-9	19.0		0.14	1.80	30	12	16.0	1.3	3.2	13.0	16.2	
			SF-E	155	66	43.0	10.7	2.67	0.75			11.0		0.06	2.03		23	7.0	1.3	1.3	4.5	8.4
ISAR-DESIRE 4 (79)	2017	SF	BC-BF	125	69	40.8		2.96	1.01	6-8	18.5	0.31		1.95	35.0	12	18.4	1.6	3.2	16.2		
			AB-BF	127	69	43.3		2.89	0.94			32.0	0.41		1.77		40.4	23.3	1.7	1.6	21.8	
DARE (80)	2018	SF	BF	137	66	42.0		2.56	0.77	6	16.2	0.09	0.17	1.79	33.9	12	10.9	0.7	2.2		8.8	
			SF-E	141	65	46.0		2.59	0.79			19.1	0.21	0.45	1.98		26.8	9.2	1.4	2.8		7.1

DM: diabetes mellitus; DRV: diámetro de referencia del vaso; DLM: diámetro luminal mínimo; RE: reestenosis binaria; PT-IST: pérdida luminal tardía en el stent; PT-IS: pérdida luminal tardía en el segmento; DE: diámetro de estenosis; MACE: eventos adversos cardíacos mayores; IM: infarto de miocardio; RLD: revascularización de la lesión diana; RVD: revascularización del vaso diana; SC: stent convencional; AB: angioplastia balón; SF: stent farmacoactivo; SF-P: stent farmacoactivo de paclitaxel; SF-E: stent farmacoactivo de everolimus; BF: balón farmacoactivo; BC-BF: balón de corte previo a balón farmacoactivo; AB-BF: angioplastia balón simple previo a balón farmacoactivo

2.8.1 Angioplastia con balón convencional

La angioplastia con balón convencional fue una de las estrategias más populares y comunes en el tratamiento de los pacientes con reestenosis de stent (81). Se trata de un procedimiento relativamente sencillo y con el que se conseguían resultados agudos satisfactorios de una manera segura con baja tasa de complicaciones (5). Tras el tratamiento con balón convencional se observa una mejoría aguda tanto por la extrusión de tejido (axial y longitudinalmente) como por conseguir una mejor expansión del stent infraexpandido (82)(14). Se observaron mejores resultados en pacientes con patrones focales de reestenosis en comparación de reestenosis difusas y en aquellos casos en los que el tamaño del stent implantado era menor al del vaso nativo (diagnosticado con prueba de imagen) (16).

Los pacientes con reestenosis tratados con angioplastia con balón presentan factores predisponentes de recurrencia similares a los que se encontraban en el tratamiento de lesiones de novo: en concreto, principalmente pacientes diabéticos y aquellos con recurrencia precoz de reestenosis (82).

Se recomienda realizar una predilatación a alta presión y el uso de balones no distensibles para obtener mejores resultados, especialmente en aquellos casos en los que se detectase una infraexpansión del stent reestenosado (83). Además, se recomienda que el tamaño del balón utilizado para el tratamiento de la reestenosis tenga un ratio arteria/balón de 1.1:1. Una de las principales limitaciones de la angioplastia con balón es la pérdida luminal precoz, que puede ocurrir incluso a los pocos minutos de la angioplastia, debido a la intrusión nuevamente de tejido dilatado en la zona de la reestenosis, lo que predice el fallo

precoz de la reestenosis a largo plazo, observándose recurrencias de hasta en el 50% de los pacientes (84).

Las complicaciones a nivel de los bordes del stent es otro punto a tener en cuenta en el tratamiento de la reestenosis con balón convencional. Es importante evitar el daño de los bordes del stent al realizar dilataciones agresivas a altas presiones. En especial, es importante evitar el fenómeno de deslizamiento del balón durante el inflado fuera del stent (fenómeno de “pepita de melón”) (85). Este problema es más frecuente en lesiones difusas y muy severas. Es recomendable el uso de balones progresivamente más grandes comenzando con diámetros pequeños o, como proponen algunos autores, usar otras técnicas como la opción de una doble guía (*buddy-wire*) para evitar el deslizamiento del balón (19).

La mayor parte de los datos disponibles con esta técnica de tratamiento se basa en artículos antiguos en pacientes con reestenosis de stents convencionales, con escasos datos en reestenosis de stents farmacoactivos. No obstante, en el momento actual, debido a la llegada de otras técnicas como el balón farmacoactivo, esta estrategia ha sido prácticamente abandonada.

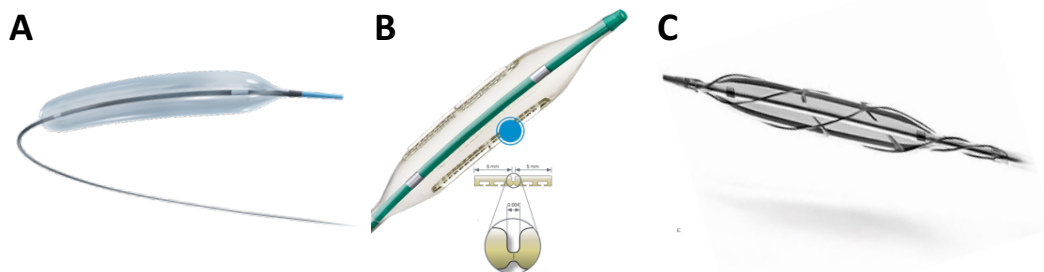


Figura 5. Imágenes de distintos tipos de balón de angioplastia. A) Balón convencional. B y C) Balones de corte

2.8.2 Balón de corte

Los balones de corte constituyen una técnica sencilla y eficaz en el tratamiento de la reestenosis de stent. Se trata de un dispositivo especial para realización de angioplastia que consiste en un balón con unas cuchillas longitudinales microquirúrgicas incorporadas en su superficie (**Figura 5**). Esto le permite anclarse en la lesión y evitar fenómenos de deslizamiento o de “pepita de melón” y, por lo tanto, disminuir el trauma o disección secundaria que se puede producir en los bordes de la lesión. Además, teniendo en cuenta las características mecánicas del dispositivo, desde un punto de vista teórico, las cuchillas inciden en la lesión desgarrando el tejido neointimal y favoreciendo su deformación y extrusión fuera del stent.

Los primeros estudios observacionales con balones de corte obtuvieron resultados muy prometedores, al presentar mejores resultados que los obtenidos con la angioplastia con balón convencional (86). Un pequeño estudio aleatorizado realizado por Montorsi et al, en el que se incluyeron 25 pacientes por brazo de aleatorización, sugería que el tratamiento con balón de corte era superior a la angioplastia con balón en la prevención del deterioro luminal precoz (a las 24 horas), lo que se asociaba además a una disminución de la revascularización de la lesión diana (12.5% vs 40%) en el seguimiento (57). Sin embargo, en el estudio RESCUT (*Restenosis Cutting Balloon Evaluation Trial*), se aleatorizaron 428 pacientes con reestenosis de stent convencional para tratamiento con angioplastia balón o con balón de corte (58). A los 7 meses de seguimiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los eventos angiográficos ni en los eventos clínicos. Únicamente se observaron diferencias significativas en cuanto a que en el grupo

de balón de corte se observó menos fenómeno de “pepita de melón” (6.5% vs 25%) y una menor necesidad de implantar un nuevo stent.

En estudios observacionales previos no se observó beneficio con el uso de balones de corte en (87) la preparación de la lesión antes de la utilización de otras técnicas como la braquiterapia.

Por último, el estudio ISAR-DESIRE IV (*Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Optimizing Treatment of Drug-Eluting Stent In-Stent Restenosis*) evaluó el uso de los balones de corte antes del tratamiento de la reestenosis de stents farmacoactivos con balón farmacoactivo de paclitaxel (79). Este estudio mostró mejores resultados angiográficos a los seis meses de seguimiento en el brazo de balón de corte (objetivo primario de valoración) sin tener potencia suficiente para demostrar diferencias clínicas.

En conclusión, el uso de balones de corte en el tratamiento de la reestenosis de stent tiene su lugar en aquellas situaciones en las que queremos evitar el deslizamiento de los balones (“pepita de melón”) o cuando existe una gran cantidad de tejido intrastent (88)(89).

2.8.3 Braquiterapia vascular

La braquiterapia vascular produce una intensa inhibición de la proliferación neointimal, considerándose tradicionalmente como una de las principales herramientas en la lucha contra la hiperplasia neointimal. Esta técnica se basa en la radiación local del segmento coronario enfermo, siendo especialmente útil en pacientes con reestenosis intrastent. La experiencia inicial con la braquiterapia intracoronaria y sus poderosos efectos antiproliferativos, nos enseñaron una importante lección tanto sobre los fenómenos de “geographical

miss” y de la reestenosis del borde del stent, como sobre los problemas secundarios al retraso en la reparación vascular subsecuentes a la técnica: trombosis tardía de stent o el remodelado positivo tardío que eventualmente puede ocasionar malaposición tardía adquirida. Estos mismos problemas se observaron más adelante con la llegada de los stents farmacoactivos de primera generación (5)(90)(91).

En el tratamiento de la reestenosis intrastent se han usado dos tipos de isótopos radioactivos diferentes: radiación beta (produce liberación alta de energía con poca capacidad de penetración) y la radiación gamma (alto poder de penetración con poca energía). Estudios iniciales aleatorizados con pocos pacientes, demostraron una menor necesidad de repetición de procedimientos con el uso de la braquiterapia intracoronaria en comparación con el uso del balón convencional o técnicas de citorreducción (50)(51)(52). Múltiples estudios confirmaron de forma fehaciente la eficacia de la braquiterapia intracoronaria para inhibir la proliferación neointimal recurrente en pacientes tratados por reestenosis intrastent.

Tras estos estudios preliminares, se realizaron dos grandes estudios aleatorizados que comparaban el uso de braquiterapia frente al stent farmacoactivo en pacientes con reestenosis de stents convencionales. El estudio SIRS (*Sirolimus Eluting Stent vs Brachytherapy in Patients With Bare Metal In-Stent Restenosis*) fue un estudio prospectivo y aleatorizado en el que se incluyeron 384 pacientes con reestenosis de stent convencional en el que se comparó el uso de braquiterapia intracoronaria frente a stent farmacoactivo de sirolimus. A los 270 días de seguimiento, la tasa de fallo del vaso diana obtenida en el grupo de braquiterapia fue el doble de la encontrada en el grupo tratado

con stent farmacoactivo (21.6% vs 12.4%) (53). Del mismo modo, el estudio TAXUS V ISR (*A Prospective, Randomized Trial Evaluating Slow-Release Formulation TAXUS Paclitaxel-Eluting Coronary Stent in the Treatment of In-Stent Restenosis*) comparó el uso de braquiterapia intracoronaria frente al stent farmacoactivo de paclitaxel, en 396 pacientes con reestenosis de stent convencional. A los 9 meses de seguimiento clínico y angiográfico, el grupo de stent farmacoactivo presentó una menor tasa de reestenosis angiográfica así como una menor necesidad de revascularización del vaso diana durante el seguimiento (54). Los datos se mantuvieron en el seguimiento a los 2 años, observándose finalmente una tasa de reestenosis clínica menor en el grupo de stent farmacoactivo en comparación con la braquiterapia. Sin embargo, desde el punto de vista clínico la aparición de muerte, infarto de miocardio o trombosis del vaso diana fue muy rara (92). Por último, estudios aleatorizados de menor tamaño (stent farmacoactivo de sirolimus versus braquiterapia en pacientes con reestenosis de stent convencional), con uso sistemático de ecografía intravascular para guiar el intervencionismo, continúan confirmando la superioridad del stent farmacoactivo (56)(55). Estos estudios, indican claramente que los stents farmacoactivos son superiores a la braquiterapia en el tratamiento de la reestenosis. Además, teniendo en cuenta que se trata de una técnica compleja, su uso quedó limitado a casos esporádicos en centros seleccionados. Actualmente su uso en el tratamiento de la reestenosis de stents convencionales, prácticamente ha sido abandonado.

Sin embargo, su uso en el tratamiento de la reestenosis de stents farmacoactivos sigue siendo motivo de controversia. Trabajos recientes estudian el uso de la braquiterapia en pacientes con reestenosis de stents farmacoactivos

recurrentes, refractarias, con más de 2 episodios de reestenosis o con reestenosis recurrentes después de la implantación de varias capas de stent. En estos supuestos tan adversos se ha sugerido que la braquiterapia vascular puede presentar tasas de fallo de lesión diana del 12.1% a 1 año y de 19.1% a los 2 años (93)(94)(95).

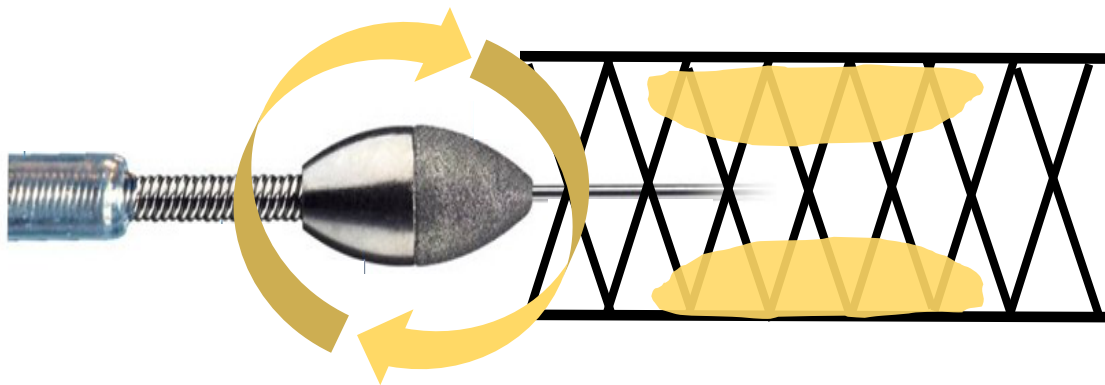


Figura 6. Técnicas de citorreducción (ablación). Aterectomía rotacional.

2.8.4 Técnicas de citorreducción (ablación)

La capacidad de la aterectomía rotacional o del láser intracoronario de eliminar tejido que obstruye el stent, generó grandes expectativas en el tratamiento de las reestenosis de stent (**Figura 6**). La hipótesis generada era que la eliminación de tejido neointimal conseguida con las técnicas de citorreducción dejaría una menor cantidad de tejido residual dentro del stent en comparación con la que se quedaría tras la dilatación con balón de angioplastia simple. Además, hipotéticamente, estas técnicas disminuyen el trauma ocasionado en el vaso, reduciéndose así el estímulo que conlleva hiperplasia neointimal. Estudios mediante ecografía intravascular demostraron que las técnicas ablativas

disminuían el tamaño de la neoíntima residual y obtenían una mayor ganancia luminal aguda (96)(97). Una vez más, los primeros estudios observacionales mostraron resultados optimistas que sugerían que el uso del láser o la aterectomía rotacional seguido de una dilatación con balón poco agresiva o conservadora (a bajas presiones, para no provocar un mayor trauma vascular), presentaban mejores resultados que la angioplastia con balón aislada. Aún así, a pesar de estos buenos resultados iniciales, se observaron altas tasas de recurrencia de reestenosis, especialmente en pacientes que presentaban reestenosis difusas (97). Los estudios realizados con láser excimer mostraron resultados superponibles a los conseguidos con la rota-ablación intrastent. Más recientemente, se ha llevado a cabo un pequeño registro que evalúa el uso de láser excimer de alta energía en el tratamiento de pacientes con reestenosis secundarias a infraexpansión severa y resistente del stent (98). Se consiguió demostrar que el uso de láser conseguía una mejoría en el diámetro luminal mínimo del stent, así como en la estenosis residual; con un fallo de la lesión diana del 4.3% tras 6 meses de seguimiento. Por tanto, su uso en pacientes con lesiones “indilatables” podría ser una opción interesante.

El valor de la aterectomía rotacional en pacientes con reestenosis de stent convencional se ha analizado en 2 estudios aleatorizados. El estudio ROSTER (*Randomized Trial of Rotational Atherectomy Versus Balloon Angioplasty for Diffuse In-Stent Restenosis*) fue un pequeño estudio unicéntrico en el que se incluyeron pacientes con reestenosis difusas de stents convencionales (60). Era obligatorio el uso de ecografía intravascular y se excluyeron aquellos casos secundarios a infraexpansión severa del stent. Este estudio mostró que tanto la aterectomía rotacional como la angioplastia con balón eran terapias seguras y

efectivas en este escenario, pero en el grupo tratado con aterectomía rotacional la cantidad de tejido neointimal residual fue menor, así como una menor necesidad de implantar un nuevo stent y una menor tasa de nueva revascularización de la lesión diana en el seguimiento. Por el contrario, el estudio *ARTIST (Angioplasty Versus Rotational Atherectomy for Treatment of Diffuse In-Stent Restenosis Trial)*, un estudio multicéntrico prospectivo y aleatorizado en el que se incluyeron 298 pacientes con reestenosis difusa de stents convencionales que comparó la aterectomía rotacional frente a la angioplastia con balón aislada, no demostró beneficios en el grupo de la aterectomía rotacional (59). El evento primario del estudio (diámetro luminal mínimo a los 6 meses de seguimiento angiográfico) fue significativamente peor en el grupo al que se realizó aterectomía rotacional en comparación con el grupo tratado con angioplastia balón aislada. Además, la tasa de reestenosis, así como la tasa de complicaciones agudas asociadas al procedimiento y los eventos clínicos en el seguimiento a largo plazo, fueron superiores en el grupo de aterectomía rotacional. Uno de los argumentos que podría explicar estos malos resultados es la dilatación con balón a bajas presiones tras la aterectomía que, potencialmente, podría haber sido ineficaz para tratar la infraexpansión del stent, ya que en este estudio no era obligatorio el uso de prueba de imagen. No obstante, debido a estos resultados, el uso de esta técnica de manera sistemática para el tratamiento de los pacientes con reestenosis intrastent fue desestimado.

Sin embargo, en casos excepcionales, la aterectomía rotacional podría ser de utilizad como técnica de “rescate” en aquellos casos con reestenosis indilatables, bien por una infraexpansión severa de los stents reestenosados (con un procedimiento muy agresivo y peligroso de rotablación del propio stent:

stent-ablation) (99)(100) o por la presencia de neoaterosclerosis muy calcificada (101)(102).

2.8.5 Stents convencionales

El implante de un stent convencional produce mayor trauma vascular y mayor estímulo neointimal que la angioplastia con balón en las lesiones de novo. No obstante, a pesar de la mayor respuesta de proliferación neointimal generada, una de las principales causas de que los stents presenten menores tasas de reestenosis es que consiguen una mayor ganancia luminal aguda. Estudios previos han demostrado, que tras la dilatación con balón convencional se produce una mayor pérdida luminal aguda (*acute elastic recoil*), fenómeno que se resuelve con el implante de un stent (84). Además, estudios con ecografía intravascular demuestran que el implante de nuevos stents es la mejor estrategia para conseguir un mayor diámetro luminal, una mayor ganancia luminal aguda y mejores resultados tras el procedimiento (96). Estos datos observacionales llevaron a vencer la resistencia inicial de implantar una nueva capa metálica en los pacientes con reestenosis intrastent. De hecho inicialmente esta estrategia se reservaba para aquellos casos en los que no se obtenían buenos resultados en el tratamiento de la reestenosis del stent con dilatación con balón (103)(104).

El estudio RIBS I (*Restenosis Intra-stent Balloon Angioplasty Versus Elective Stenting*) aleatorizó 450 pacientes con reestenosis de stents convencionales a recibir tratamiento con angioplastia con balón o a implantar un nuevo stent metálico convencional (61). Los resultados angiográficos agudos fueron significativamente mejores tras el implante de un nuevo stent debido a una mayor ganancia luminal aguda. Sin embargo, a los 6 meses la pérdida

luminal tardía del grupo de stent convencional fue mayor que en el grupo de balón. Por lo tanto, el diámetro luminal mínimo, así como la tasa de reestenosis en el seguimiento, no mostraron diferencias significativas, observándose una recurrencia de reestenosis elevada y similar en ambos grupos (38% en el grupo de stent vs 39% en el grupo de balón). Tampoco se observaron diferencias significativas en los eventos clínicos a 1 año de seguimiento. Aunque este estudio no fue capaz de demostrar beneficio con el uso sistemático del stent convencional en el tratamiento de la reestenosis de stent convencional, se observaron beneficios en 2 subgrupos preespecificados de pacientes tras el implante de un nuevo stent. El primero, los pacientes con un tamaño de vaso ≥ 3 mm de diámetro medido por angiografía coronaria cuantitativa presentaron mejores resultados en cuanto a la tasa de reestenosis (27% vs 49%, $p < 0.007$) y al porcentaje de pacientes libres de eventos a 1 año de seguimiento (84% vs 62%, $p < 0.002$). En segundo lugar, los pacientes con reestenosis del borde del stent también presentaron mejores resultados tras el implante de un nuevo stent en comparación con el tratamiento con angioplastia con balón (105). Estos resultados se mantuvieron tras 4 años de seguimiento, sin observarse diferencias en eventos clínicos en ambos grupos (porcentaje de pacientes libres de eventos del 69% en el grupo de stent vs 64% en el grupo de balón); y, de forma interesante, se mantenía el beneficio clínico en aquellos pacientes con vasos ≥ 3 mm de diámetro (HR 0.51, IC 95% 0.3-0.89, $p = 0.01$) (106).

2.8.6 Stents farmacoactivos

La aparición de los stents farmacoactivos supuso una auténtica revolución en el intervencionismo coronario. Debido a su capacidad de inhibir la

proliferación intimal que se produce como reacción al trauma vascular ocasionado con el implante del stent, se han convertido en el tratamiento *gold-standard* de las lesiones coronarias de novo (10)(12)(107). Además, dadas sus características, son muy atractivos para el tratamiento de las lesiones más complejas y también para lesiones fuera de indicación, como la reestenosis intrastent. Los primeros estudios observacionales sugerían que el uso de stents farmacoactivos de primera generación era un tratamiento efectivo en el tratamiento de los pacientes con reestenosis de stent convencional, aunque los resultados observados en este escenario eran peores que cuando se trataban otro tipo de lesiones complejas (108). Por otro lado, sabemos por estudios previos, que la preparación de la lesión de manera agresiva es muy importante para tratar una de las principales causas de reestenosis intrastent: la infraexpansión de stent. La mejoría en la ganancia aguda tras el tratamiento con stents farmacoactivos se mantiene independientemente del tratamiento previo realizado. No obstante, para una mejor caracterización de la reestenosis, intentar mejorar la posible infraexpansión del stent reestenosado, así como para determinar posibles fracturas de stent, se recomienda el uso de pruebas de imagen de manera rutinaria (46). Las técnicas de imagen intracoronaria no solo permiten diagnosticar los factores mecánicos potencialmente implicados en la aparición de reestenosis del stent sino también optimizar el resultado final de estas reintervenciones.

El estudio ISAR-DESIRE (*Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction-Drug-Eluting Stents for In-Stent Restenosis*) fue el primer estudio aleatorizado para evaluar el uso de los stents farmacoactivos en pacientes con reestenosis de stent convencional (62). En este estudio,

participaron 2 centros alemanes incluyéndose 300 pacientes con reestenosis de stent convencional y siendo aleatorizados (100 pacientes por grupo) a recibir stent farmacoactivo de sirolimus, stent farmacoactivo de paclitaxel o angioplastia con balón. Los stents farmacoactivos fueron superiores a la angioplastia reduciendo la necesidad de nueva revascularización a los 12 meses. La tasa de recurrencia de reestenosis fue del 14.3% en el grupo de stent farmacoactivo de sirolimus, del 21.7% en el grupo de stent farmacoactivo de paclitaxel y de 44.6% en el grupo de angioplastia con balón. Los pacientes tratados con stent de sirolimus presentaban una tendencia a presentar menores tasas de reestenosis angiográfica y menor necesidad de revascularización del vaso diana en comparación con los tratados con stent de paclitaxel.

Un metanálisis posterior evaluó en 1230 pacientes (4 estudios aleatorizados) con reestenosis de stent convencional, el beneficio del tratamiento con stent farmacoactivo (de sirolimus o paclitaxel). En este estudio, el riesgo de nueva revascularización de la lesión diana (OR 0.35, IC 95% 0.25-0.49, $p<0.001$) y la aparición de reestenosis angiográfica (OR 0.36, IC 95% 0.27-0.49, $p=0.001$) fueron significativamente menor en los pacientes tratados con stents farmacoactivos (109) frente a la angioplastia con balón.

En la misma línea, el estudio RIBS II (*Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting*) fue un estudio multicéntrico español que comparó el uso de stent farmacoactivo de sirolimus frente a la angioplastia con balón en pacientes con reestenosis de stent convencional (63). Este estudio demostró la superioridad del stent farmacoactivo frente a la angioplastia con balón en la reestenosis de stent convencional. Los pacientes tratados con stent farmacoactivo de sirolimus presentaban menor tasa

de reestenosis en comparación con los pacientes tratados con angioplastia balón (11% vs 39%, $p<0.001$) y menos eventos clínicos adversos a 1 año de seguimiento. El beneficio se producía especialmente por una reducción en la necesidad de nueva revascularización de la lesión diana (10.5% vs 29.7%, $p=0.003$) (**Figura 7**). El seguimiento a largo plazo (durante 4 años) de este estudio demostró que el beneficio clínico se mantenía en estos pacientes, con un porcentaje de pacientes libres de eventos del 76% en el grupo de stent farmacoactivo frente al 65% en el grupo de angioplastia balón ($p=0.019$). Además, en el análisis multivariable, el implante de stent farmacoactivo de sirolimus fue un predictor independiente de supervivencia libre de eventos (110).

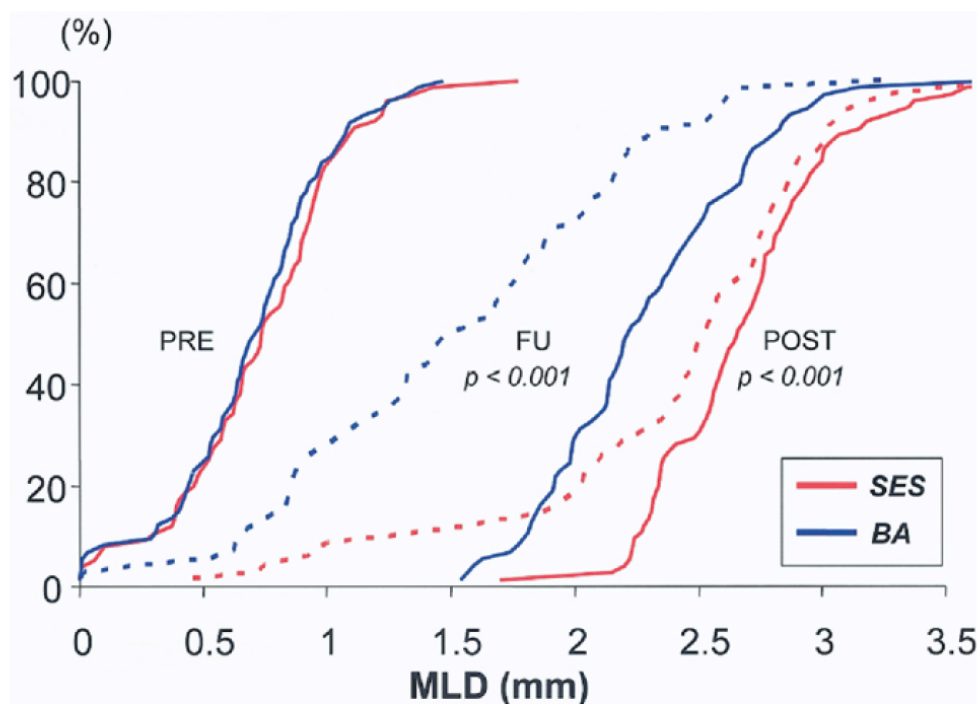


Figura 7. Curvas de frecuencias acumuladas del diámetro luminal mínimo (MLD) antes del procedimiento (PRE), después del procedimiento (POST) y al seguimiento (FU). Pacientes con reestenosis de stent convencional tratados con angioplastia con balón (BA) o con stent farmacoactivo de sirolimus (SES). Estudio RIBS II.

Por último, Alfonso et al demostraron mejores resultados clínicos y angiográficos con el uso de stent farmacoactivo frente al uso de stent convencional en pacientes con reestenosis de stent convencional (subgrupo de pacientes del estudio RIBS I y RIBS II) (**Figura 8**) (111).

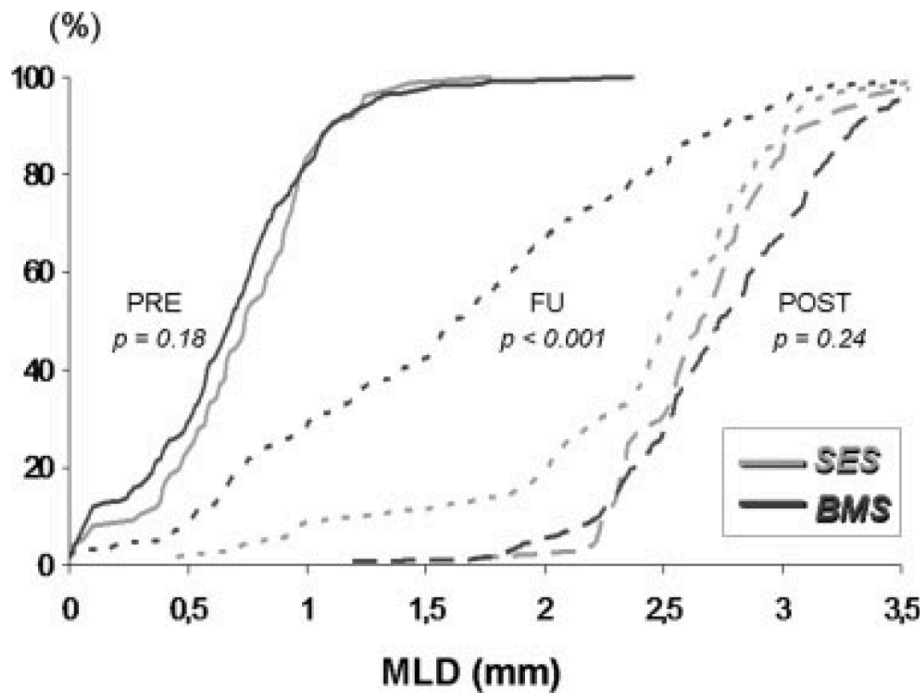


Figura 8. Curvas de frecuencias acumuladas del diámetro luminal mínimo (MLD) antes del procedimiento (PRE), después del procedimiento (POST) y al seguimiento (FU). Pacientes con reestenosis de stent convencional tratados con stent farmacoactivo de sirolimus (SES) o stent convencional (BMS). Subgrupo de pacientes de estudio RIBS I y II.

El tratamiento de la reestenosis de stents farmacoactivos supone un desafío todavía mas importante porque, en comparación con la reestenosis de stents convencionales, se asocia con peores eventos clínicos y angiográficos en el seguimiento (5)(112)(113). Las primeras reestenosis de stents farmacoactivos, se comenzaron a tratar con otro stent farmacoactivo, considerándose esta

estrategia un tratamiento seguro y efectivo. Los primeros estudios demostraron que el tratamiento con stent farmacoactivo era claramente superior a otras técnicas como la angioplastia con balón o la utilización de balones de corte. Incluso en reestenosis que afectaban al margen del stent, la superioridad era significativa (114)(65)(66).

Considerando que la resistencia a la droga del stent o problemas específicos del polímero podían ser la causa de reestenosis de algunos stents farmacoactivos se planteó la posibilidad de tratar la reestenosis de estos dispositivos con otro stent farmacoactivo pero que liberase una droga diferente a la del stent que se había reestenosado (estrategia de homo-stent farmacoactivo frente a hetero-stent farmacoactivo)(115). En general, los resultados no son del todo concluyentes y no existe suficiente evidencia científica para apoyar esta estrategia que, por otro lado, sigue siendo atractiva.

El estudio ISAR-DESIRE 2 (*Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2*) incluyó a 450 pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo de sirolimus y los aleatorizó a tratamiento con stent farmacoactivo de sirolimus frente a un stent farmacoactivo de paclitaxel (cambio de droga) (64). No se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos en el objetivo angiográfico primario: la pérdida luminal tardía, que en el grupo de stent de sirolimus fue de 0.40 mm vs 0.38 mm en el grupo de stent de paclitaxel ($p=0.85$). Igualmente, no se observaron diferencias en la reestenosis binaria (19.6% vs 20.6%) o en la necesidad de nueva revascularización durante el seguimiento (16.6% vs 14.6%). Tampoco se observaron diferencias en ninguno de los subgrupos preespecificados. En relación a estos resultados, es importante tener en cuenta que el cambio de droga de stent implica una

simplificación del mecanismo de la reestenosis en los stents farmacoactivos, sin tener en cuenta que podrían estar implicados otros componentes del stent como el polímero, así como otras causas de reestenosis como la fractura o la infraexpansión del stent.

En el estudio RIBS III (*Restenosis Intra-Stent Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent*), registro multicéntrico prospectivo, se incluyeron 363 pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo y se estudiaron los eventos clínicos tras su tratamiento (116). Se recomendó una estrategia de cambio de droga (hetero-stent farmacoactivo) y, posteriormente, se evaluaron los datos en función del tratamiento administrado. En el grupo de pacientes en los que se realizó cambio de droga se observaron mejores resultados clínicos y angiográficos en comparación con el grupo de pacientes tratado con homo-stent farmacoactivo, y también se observaron mejores resultados en comparación con otras estrategias de tratamiento (angioplastia de balón o stent convencional). En el seguimiento tardío, el diámetro luminal mínimo fue mayor (1.86 mm vs 1.40 mm, $p=0.003$) y la tasa de reestenosis fue menor (22% vs 40%, $p=0.008$) en el grupo de hetero-stent farmacoactivo. El evento clínico primario también fue menos frecuente (23% vs 35%, $p=0.039$) en el grupo de hetero-stent farmacoactivo, principalmente a causa de una menor necesidad de revascularización de la lesión diana. Por último, es interesante que en este registro los datos sugirieron que el uso de stents farmacoactivos de segunda generación y el uso de técnicas de imagen intracoronaria se asociaban a unos mejores resultados.

Los stents farmacoactivos de segunda generación tienen struts más delgados, mayor fuerza radial y la capacidad de liberación de la droga es mayor.

La presencia de polímeros absorbibles y drogas con mayor poder antiproliferativo, reducen en gran medida los efectos inflamatorios de la pared del vaso tras la implantación de estos nuevos stents. En el estudio RESTENT-ISR se incluyeron 304 pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo que fueron aleatorizados a tratamiento con stent farmacoactivo de everolimus frente a stent farmacoactivo de zotarolimus. No se observaron diferencias en ambos grupos en función del tipo de stent farmacoactivo, ni en los objetivos angiográficos ni en eventos clínicos durante el seguimiento (67). Con los datos obtenidos en varios estudios y metanálisis, los stents farmacoactivos podrían ser la mejor opción en el tratamiento de los pacientes con reestenosis de un stent farmacoactivo (117).

Por último, el tratamiento de pacientes con reestenosis recurrentes de stents farmacoactivos no está claro. Una de las principales causas de esta patología es la infraexpansión del stent, pudiendo ser necesario el uso de medidas más agresivas para su tratamiento, con la aterectomía rotacional (99) o dilatación con balón de litotricia (118). El tratamiento con un nuevo stent farmacoactivo conlleva un vaso con múltiples capas de metal intracoronarias (119), muchas veces con infraexpansión persistente, siendo una población de riesgo para presentar nuevas recurrencias. Su tratamiento aún no está aclarado (120).

2.8.7 Balón liberador de fármacos

Los balones liberadores de fármacos ofrecen el beneficio potencial de la liberación local de droga antiproliferativa en la pared del vaso, sin la necesidad de implantar una capa permanente de metal. Tras su aparición, su uso en los

pacientes con reestenosis de stent se ha convertido en una opción interesante, considerándose como una alternativa adecuada al tratamiento con stents farmacoactivos.

Es preciso tener en cuenta que tras el implante de un stent farmacoactivo, no se consigue cubrir toda la pared del vaso con los struts del stent. De este modo queda una superficie importante del vaso libre de stent sin recibir droga antiproliferativa de manera directa. Esto conlleva la necesidad de altas dosis de drogas antiproliferativas en el stent para poder alcanzar una dosis equilibrada a lo largo de la pared del vaso tratada. Esto puede ocasionar un retraso en la reparación del vaso y ocasionar una endotelización incompleta de los struts, con las consecuentes complicaciones potenciales secundarias a esto (malaposición adquirida o trombosis tardía de stent). Por tanto, los balones liberadores de drogas aportan unas importantes ventajas teóricas, principalmente basadas en el concepto de que la droga se distribuye por toda la superficie resultando una liberación más homogénea a lo largo de toda la pared del vaso. Además, evitando la presencia de una nueva capa de metal, evitaríamos el estímulo vascular que produce hiperplasia neointimal, así como el riesgo futuro de trombosis tardía de stent. El balón farmacoactivo utilizado en la mayor parte de los estudios aleatorizados realizados es el balón liberador de paclitaxel. El paclitaxel es una droga muy lipofílica que permite el paso y la retención de la droga en la pared del vaso de manera prolongada (≥ 3 meses) tras un simple inflado corto del balón (30-60"). El dispositivo utilizado en estos estudios consiste en una matriz hidrofílica de iopromida. Esto es importante, porque no podemos asumir un efecto de clase entre los diferentes balones de droga.

El estudio PACCOCATH ISR (*Treatment of In-Stent Restenosis by Paclitaxel-Coated Balloon Catheters*), realizado en 2006 por Scheller et al, fue el primer estudio clínico aleatorizado que analizo el uso de balón farmacoactivo en el tratamiento de pacientes con reestenosis de stents convencionales (68). Se incluyeron 52 pacientes, observándose que el grupo de balón farmacoactivo presentó menor pérdida luminal tardía a los 6 meses en comparación con la angioplastia convencional con balón (0.03 vs 0.74 mm; $p=0.002$). La principal limitación de este estudio fue que se utilizó la angioplastia con balón como grupo comparador y el número reducido de pacientes. Si tenemos en cuenta todos los estudios previamente descritos, que demuestran claramente la superioridad del stent farmacoactivo frente a la angioplastia con balón, esta estrategia no debería ser utilizada como grupo comparador. Posteriormente, estos mismos investigadores realizaron el estudio PEPCAD II (*Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter in Coronary Artery Disease*) en el que se comparó una segunda generación del balón farmacoactivo con el stent farmacoactivo de paclitaxel en 131 pacientes con reestenosis de stents convencionales (69). En el seguimiento, el balón farmacoactivo redujo significativamente el evento angiográfico primario del estudio, la pérdida luminal tardía (0.17 mm vs 0.38 mm; $p=0.03$). Sin embargo, tanto el diámetro luminal mínimo como el diámetro de la estenosis en el seguimiento fueron similares en ambos grupos. Si tenemos en cuenta que los stents consiguen mayor ganancia luminal aguda (que predispone a presentar mayor pérdida luminal tardía), el diámetro luminal mínimo y la estenosis del diámetro se consideran mejores parámetros angiográficos a la hora de comparar las distintas estrategias terapéuticas (balón vs stent).

El estudio RIBS V (*Restenosis Intra-stent: Drug-eluting Balloon vs Everolimus-eluting Stent*) fue el primer estudio aleatorizado que comparó el uso de balón farmacoactivo de paclitaxel con un stent farmacoactivo de segunda generación liberador de everolimus, en 189 pacientes con reestenosis de stent convencional (70). Los eventos clínicos a 1 año fueron bajos y similares en ambos grupos. En cuanto al seguimiento angiográfico, los resultados fueron excelentes en los dos brazos de tratamiento, con una pérdida luminal tardía muy baja en ambos grupos. Sin embargo, el diámetro luminal mínimo en el seguimiento fue mejor tras tratar la reestenosis con stent farmacoactivo de everolimus (2.01 mm vs 2.36 mm; $p < 0.001$) (**Figura 9**).

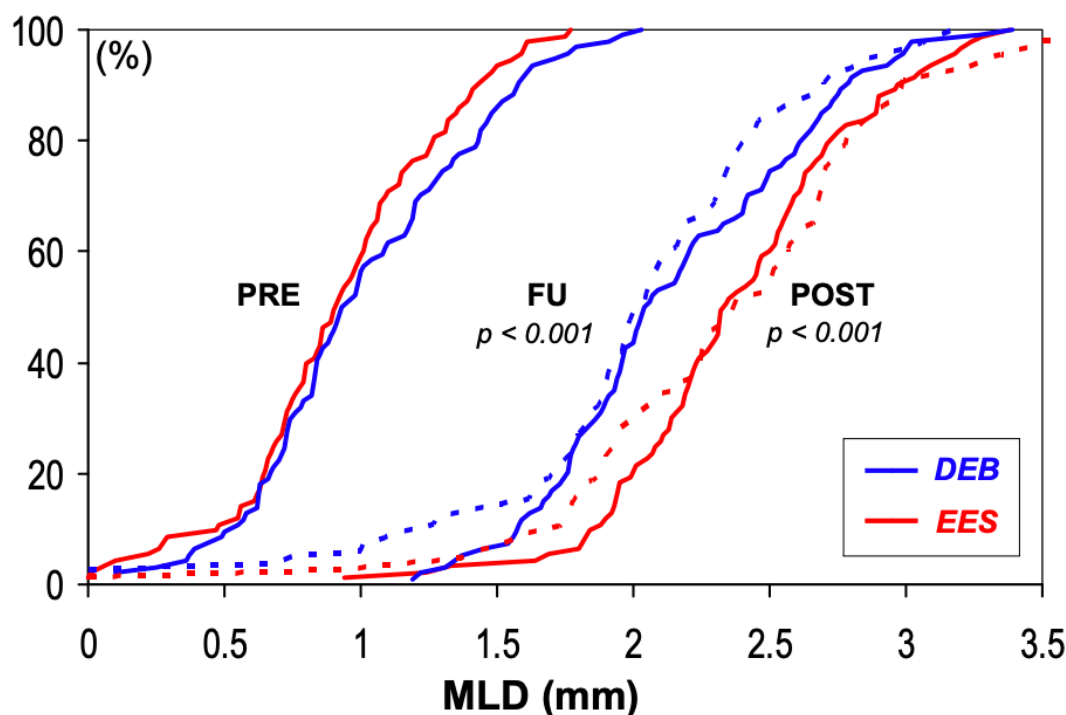


Figura 9. Curvas de frecuencias acumuladas del diámetro luminal mínimo (MLD) antes del procedimiento (PRE), después del procedimiento (POST) y al seguimiento (FU). Pacientes con reestenosis de stent convencional tratados con balón farmacoactivo (DEB) o con stent farmacoactivo de everolimus (EES). Estudio RIBS V.

No se observaron, en cambio, diferencias en la reestenosis binaria (4.7% vs 9.5%; $p=0.22$). Este estudio sugiere que el tratamiento con stents farmacoactivos de segunda generación ofrece mejores resultados en cuanto a los resultados angiográficos, pero sin un claro beneficio clínico. No obstante, a los 3 años de seguimiento, el estudio RIBS V mostró que el tratamiento con stent farmacoactivo redujo la necesidad de nueva revascularización de la lesión diana en pacientes con reestenosis de stent convencional (2% vs 10%; $p=0.04$) (121) (Figura 10).

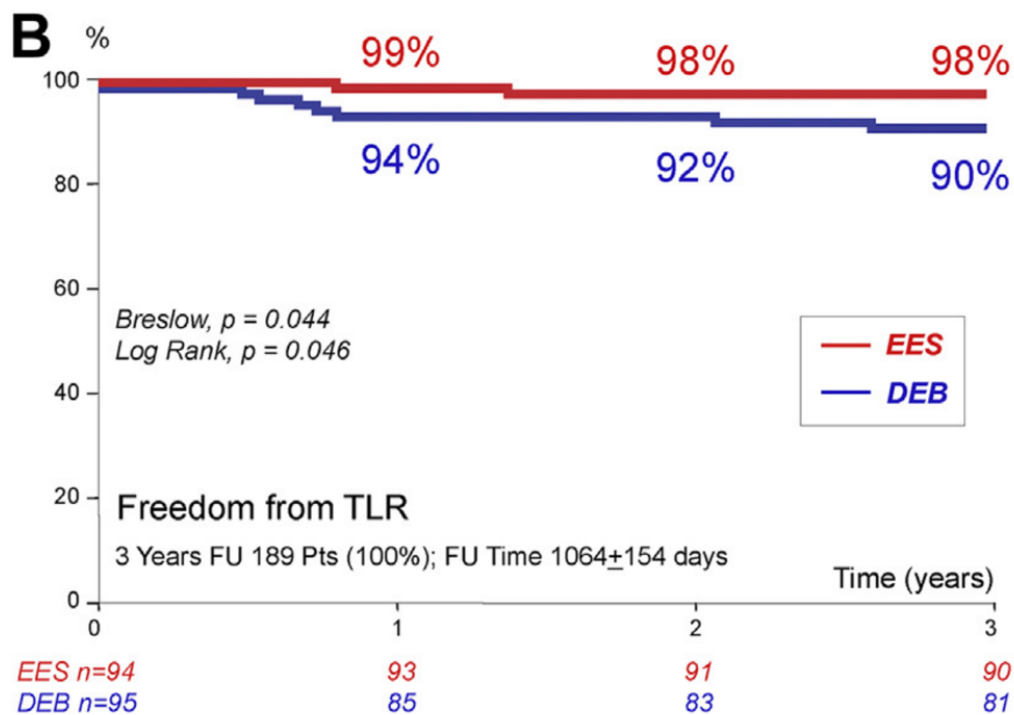


Figura 10. Curvas de supervivencia de pacientes libres de necesidad de nueva revascularización de la lesión diana. Pacientes con reestenosis de stent convencional tratados con balón farmacoactivo (DEB) o con stent farmacoactivo de everolimus (EES). Estudio RIBS V.

El estudio aleatorizado SEDUCE (*Safety and Efficacy of a Drug Eluting Balloon in Coronary Artery Restenosis*) incluyó 50 pacientes con reestenosis de stent convencional (71). El objetivo del estudio se centró en los resultados

observados en la tomografía de coherencia óptica. Así, se observaron mejores resultados en términos de recubrimiento de struts en el grupo de balón farmacoactivo (siendo el porcentaje de struts no cubiertos menor). No obstante, el grupo de stent farmacoactivo de everolimus presentó mejores resultados en cuanto al diámetro luminal mínimo en el seguimiento. El estudio aleatorizado TIS (*Treatment of In-Stent Restenosis Study*) evaluó el tratamiento de pacientes con reestenosis de stent convencional con balón farmacoactivo de paclitaxel frente a stent farmacoactivo de everolimus en 136 pacientes (72). Se trata de un estudio que demostró la no inferioridad del balón farmacoactivo frente al stent farmacoactivo tanto en eventos clínicos como en resultados angiográficos durante el seguimiento. Además, el grupo de balón farmacoactivo presentó menor pérdida luminal tardía que el grupo de stent farmacoactivo (0.02 vs 0.19 mm; $p=0.0004$).

El uso del balón farmacoactivo en los pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo ha sido evaluado en los últimos años con varios estudios aleatorizados. Estudios previos habían demostrado que los pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo presentan más eventos en el seguimiento, diferente progresión de la enfermedad y peor pronóstico que los pacientes con reestenosis de stents convencionales (5)(112)(113). Inicialmente, Habara et al incluyeron en un estudio aleatorizado unicéntrico a 50 pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo liberador de sirolimus, que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con balón farmacoactivo frente a angioplastia simple con balón (73). Se observaron mejores resultados clínicos y angiográficos en el grupo de balón farmacoactivo en comparación con la angioplastia con balón. Así, el grupo de balón farmacoactivo presentó menos pérdida luminal tardía (0.18 vs 0.72 mm;

$p=0.001$), menor recurrencia de reestenosis (8.7% vs 62.5%; $p=0.0001$) y menor necesidad de nueva revascularización de la lesión diana durante el seguimiento (4.3% vs 41.7%; $p=0.003$). Es interesante, que otro estudio aleatorizado multicéntrico realizado igualmente por Habara et al, demostró que el balón farmacoactivo presentaba mejores resultados en comparación con la angioplastia con balón en pacientes con reestenosis de stent convencional que en pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo (76). Por último, el estudio PEPCAD-DES (*Treatment of DES-In-Stent Restenosis With SeQuent® Please Paclitaxel Eluting PTCA Catheter*) demostró de nuevo la superioridad del balón farmacoactivo en comparación con la angioplastia con balón convencional en 110 pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo (74).

La principal limitación de todos los estudios previos es que el grupo de control con el que se comparaban era la angioplastia con balón, con las consecuentes limitaciones que esto puede tener. A raíz de esto, se realizaron nuevos estudios. En el estudio multicéntrico aleatorizado PEPCAD-China, se incluyeron un total de 220 pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo, a recibir tratamiento con balón farmacoactivo de paclitaxel frente a stent farmacoactivo de paclitaxel (77). A los nueve meses de seguimiento angiográfico, el balón farmacoactivo no fue inferior al stent farmacoactivo en la pérdida luminal tardía. Tampoco se observaron diferencias en la tasa de reestenosis binaria ni en el combinado de eventos clínicos a 1 año de seguimiento. A los 2 años de seguimiento se confirmaron los buenos resultados previos, con una menor tasa de eventos (combinado clínico de muerte por todas las causas e infarto de miocardio) a favor del grupo de balón farmacoactivo (3.7% vs 11.8%; $p=0.03$) (122). En la misma línea, el estudio ISAR-DESIRE 3 (*Intracoronary Stenting and Angiographic*

Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis) es un estudio multicéntrico aleatorizado que comparó la eficacia del balón farmacoactivo de paclitaxel frente al stent farmacoactivo de paclitaxel y la angioplastia con balón en pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo (75). En este estudio se demostró la no inferioridad del balón liberador de droga con respecto al stent farmacoactivo en términos de diámetro de estenosis (38% vs 37.4%; diferencia 0.6%; $p_{\text{no inferioridad}}=0.007$). Además, se observó que ambos tratamientos eran superiores a la angioplastia con balón convencional. La interpretación de este estudio, es que en el tratamiento de los pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo, el uso de balón farmacoactivo es útil y permite evitar una capa adicional de metal.

En resumen, los datos disponibles de todos los estudios aleatorizados hasta ese momento sugerían que el balón farmacoactivo es superior a la angioplastia con balón convencional, y presenta resultados similares a los stents farmacoactivos de primera generación, tanto en pacientes con reestenosis de stent convencional como de stent farmacoactivo. Además, en ese momento, surgieron varios metanálisis que apoyaban esta teoría (123).

Sin embargo, la principal limitación de los anteriores estudios es la comparación del balón farmacoactivo con stents farmacoactivos de primera generación (124), siendo un desafío importante comparar su eficacia con stents farmacoactivos de segunda generación. Esta pregunta la contestó el estudio RIBS IV (*Restenosis Intra-Stent of Drug-Eluting Balloon vs Everolimus-Eluting Stent*), que es un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado que comparó el uso de balón farmacoactivo de paclitaxel frente a stent farmacoactivo liberador de everolimus en 309 pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo (78). En este estudio se observó que el tratamiento con stent farmacoactivo de everolimus

presentaba resultados angiográficos superiores al grupo de balón farmacoactivo en términos de diámetro luminal mínimo (2.03 vs 1.80; $p < 0.01$) así como de reestenosis binaria (11% vs 19%; $p = 0.06$) (**Figura 11**).

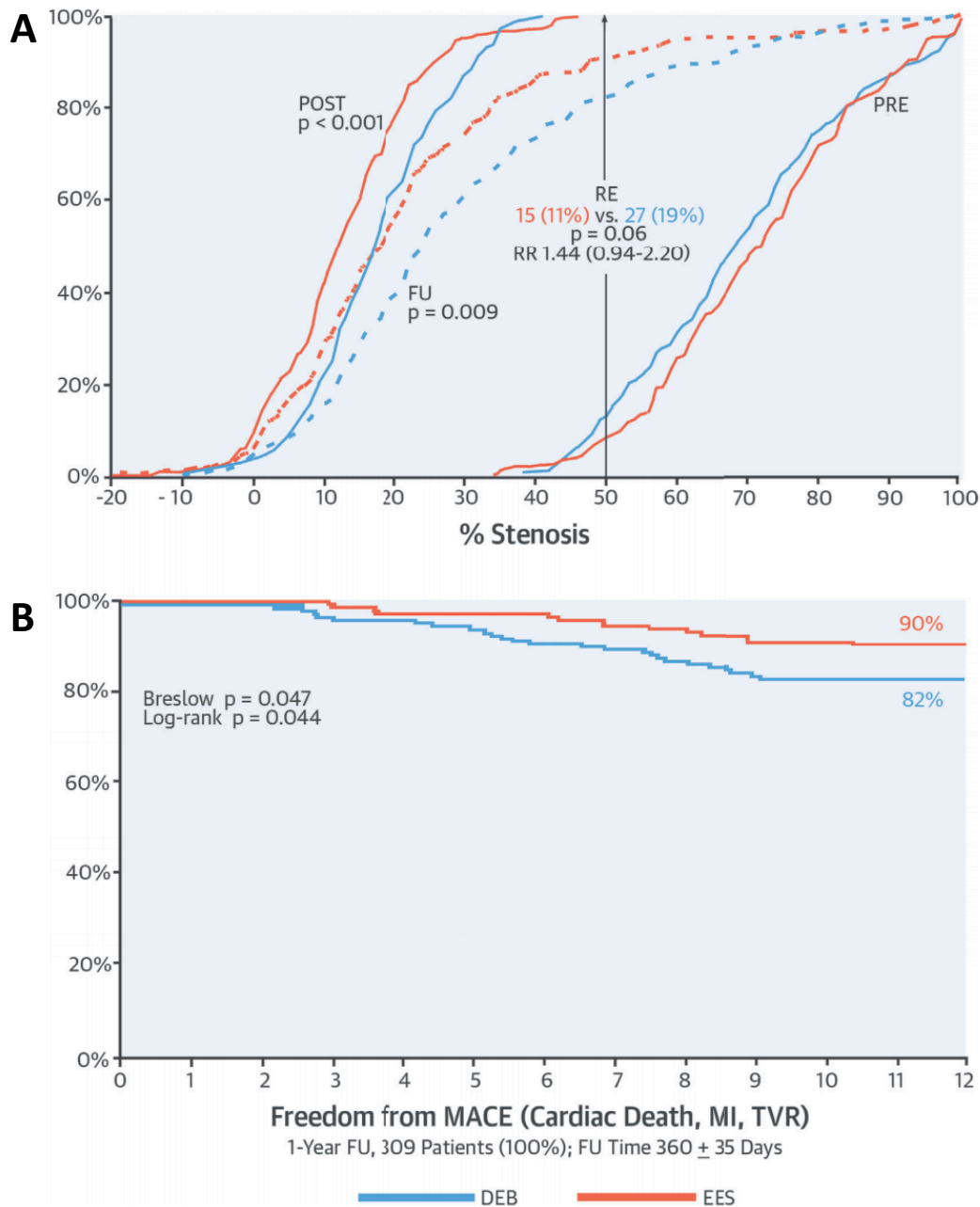


Figura 11. A) Curvas de frecuencias acumuladas del porcentaje de reestenosis antes del procedimiento (PRE), después del procedimiento (POST) y al seguimiento (FU). B) Curva de supervivencia de pacientes libres de eventos cardiovasculares mayores. Pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo tratados con balón farmacoactivo (DEB) o con stent farmacoactivo de everolimus (EES). Estudio RIBS IV.

Además, se observaron, igualmente, mejores resultados en eventos clínicos en el grupo de stent farmacoactivo, principalmente por una reducción significativa en la necesidad de revascularización de la lesión diana (5% vs 13%; $p=0.007$; HR 0.33, IC 95% 0.14-0.79) (**Figura 11**).

Estos datos se han mantenido a lo largo del tiempo, observándose que, a los 3 años, el grupo de pacientes tratado con stent farmacoactivo continuó presentando mejores resultados clínicos. El evento clínico combinado de muerte cardiaca, infarto de miocardio y necesidad de revascularización de la lesión diana fue menor significativamente en el grupo de stent farmacoactivo (19 [12.3%] vs 31 [20.1%]; $p=0.04$; HR 0.57, IC 95% 0.34-0.96), fundamentalmente debido a una reducción en la necesidad de nueva revascularización de la lesión diana (11 [7.1%] vs 24 [15.6%]; $p=0.015$; HR 0.43, IC 95% 0.21-0.87) (125).

Más recientemente, el estudio DARE (*Drug-Eluting Balloon for In-Stent Restenosis*) comparó el uso de balón farmacoactivo de paclitaxel frente al stent farmacoactivo liberador de everolimus. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado en el que se incluyeron un total de 278 pacientes con reestenosis de stent tanto convencional como farmacoactivo (el 56% de los pacientes presentaban reestenosis de stent farmacoactivo) (80). El estudio concluyó que el tratamiento con balón farmacoactivo no fue inferior al tratamiento con stent farmacoactivo en términos de diámetro luminal mínimo a los 6 meses (balón farmacoactivo 1.71 ± 0.51 mm vs stent farmacoactivo 1.74 ± 0.61 mm; $p_{\text{non inferiority}} < 0.0001$). No se observaron diferencias en el objetivo clínico de necesidad de nueva revascularización del vaso diana a los 12 meses (stent farmacoactivo 7.1% vs balón farmacoactivo 8.8%; $p=0.65$).

Por otro lado, como ya se ha discutido, la combinación del balón de corte en la preparación de la lesión podría mejorar el paso de la droga antiproliferativa al tejido reestenótico. En relación a esta teoría se realizó el estudio ISAR-DESIRE 4 (79). Se incluyeron 252 pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo, siendo aleatorizados a predilatación con balón de corte frente a predilatación con balón convencional previamente al tratamiento con balón farmacoactivo de paclitaxel. En el seguimiento angiográfico tardío el grupo de balón de corte presentó menor diámetro de estenosis que el grupo de balón convencional (35% vs 40.4%; $p=0.047$) así como una menor tasa de reestenosis binaria (18.5% vs 32%; $p=0.026$). No se observaron diferencias en los eventos clínicos en ambos grupos.

Por último, es importante tener en cuenta que todos estos estudios se han realizado con balón farmacoactivo liberador de paclitaxel. Como no se puede asumir un efecto de clase para estos dispositivos, son necesarios más estudios para confirmar la eficacia de diferentes tecnologías en el balón liberador de drogas en el tratamiento de la reestenosis de stent.

2.8.8 Comparación de todas las opciones terapéuticas

A pesar de la gran cantidad de estudios y datos publicados con las diferentes modalidades de tratamiento de la reestenosis de stent, es muy difícil determinar qué método es el “*gold standard*” debido a que la mayoría de los estudios comparan dos estrategias de tratamiento. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre revascularización miocárdica recomiendan en el tratamiento de la reestenosis, con el mismo nivel de evidencia (IA), tanto el uso del stent farmacoactivo de segunda generación como el balón

farmacoactivo (126). Sin embargo, como ya hemos indicado, los pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo presentan peores resultados en el seguimiento angiográfico y clínico que los pacientes con reestenosis de stent convencional, independientemente de que sean tratados con balón farmacoactivo (112) o stent farmacoactivo (127).

La combinación de pacientes de los estudios RIBS IV (78) y RIBS V (70) de Alfonso et al, trató de determinar si existen diferencias entre el uso de stent farmacoactivo y de balón farmacoactivo en el tratamiento de la reestenosis intrastent. Así, los resultados de 498 pacientes con reestenosis tanto de stent convencional como de stent farmacoactivo (analizados de forma conjunta) fueron comparados según hubieran sido tratados con stent farmacoactivo de segunda generación liberador de everolimus o con balón farmacoactivo (128). Los pacientes tratados con stent farmacoactivo presentaron mejores resultados angiográficos en términos de diámetro luminal mínimo (objetivo primario: 2.16 vs 1.88, $p<0.0001$), porcentaje de estenosis (19% vs 28%, $p<0.0001$) y tasa de reestenosis binaria (8.7% vs 15.7%, $p=0.02$). Además, a 1 año de seguimiento clínico, el evento combinado de muerte cardíaca, infarto de miocardio y necesidad de revascularización del vaso diana, fue significativamente menor en el grupo de stent farmacoactivo (8.8% vs 14.5 %, $p=0.03$; HR 0.59, IC 95% 0.31-0.94), debido, principalmente, por una menor necesidad de nueva revascularización.

Dos metanálisis recientes han tratado de dilucidar cuál es la mejor estrategia para el tratamiento de la reestenosis del stent. Siontis et al. incluyeron 27 estudios con un total de 5923 pacientes (117). El objetivo primario de este metanálisis fue el porcentaje del diámetro de estenosis en el seguimiento

angiográfico (de 6 meses a 1 año); y los objetivos secundarios fueron la reestenosis binaria, la tasa de nueva revascularización de la lesión diana, el infarto de miocardio y la muerte. Los tratamientos incluidos fueron la angioplastia balón aislada, las técnicas de citorreducción de placa, la braquiterapia, el stent convencional, el stent farmacoactivo y el balón farmacoactivo. En este estudio el tratamiento con stent farmacoactivo de everolimus fue significativamente superior al resto de modalidades terapéuticas tanto para el evento primario como para la tasa de reestenosis binaria y la necesidad de revascularización de la lesión diana. A su vez, Giacoppo et al. (129) incluyeron 24 estudios con un total de 4880 pacientes, con un objetivo primario clínico (revascularización de la lesión diana) y otro angiográfico (pérdida luminal tardía). Las opciones terapéuticas fueron similares al metaanálisis descrito previamente. En este nuevo metaanálisis tanto el stent farmacoactivo como el balón farmacoactivo mostraron ser superiores al resto de terapias.

Por último, Giacoppo et al. realizaron un metanálisis para estudiar diferencias entre el balón farmacoactivo y el stent farmacoactivo. En el estudio DAEDALUS (*The Difference in Anti-restenotic Effectiveness of Drug-eluting stent and drug-coated balloon AngioPlasty for the occurrence of coronary inStent restenosis*) se incluyeron 10 estudios aleatorizados con un total de 1976 pacientes (1033 tratados con balón farmacoactivo y 943 en el grupo de stent farmacoactivo) (130) **(Adenda 10.7)**. A los 3 años de seguimiento, el balón farmacoactivo se asoció de manera significativa a una mayor necesidad de revascularización de la lesión diana en comparación con el stent farmacoactivo (HR 1.32, IC 95% 1.02-1.70, $p=0.035$). La incidencia del evento combinado de muerte, infarto de miocardio o trombosis de la lesión diana fue similar en ambos

grupos; así como los eventos de manera individual incluyendo la mortalidad por todas las causas. Además, en un subestudio del mismo metanálisis se observó que el balón farmacoactivo presentó resultados similares al stent farmacoactivo en pacientes con reestenosis de stent convencional, mientras que el stent farmacoactivo era superior en el grupo de pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo (131) (**Adenda 10.8**).

3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Justificación del estudio: Los dispositivos vasculares bioabsorbibles surgen como una nueva herramienta para el tratamiento de las lesiones coronarias, ofreciendo el soporte mecánico y el efecto de droga antiproliferativa de manera similar a un stent metálico, pero sin la necesidad de implantar una nueva capa de metal. Al desaparecer, la pared del vaso podría recuperar sus funciones fisiológicas y vasomotoras, evitándose además las complicaciones tardías y muy tardías de los stents metálicos, especialmente cuando se implanta una segunda capa de metal. No se conoce el papel de los dispositivos vasculares bioabsorbibles en los pacientes con reestenosis intrastent.

Los dispositivos vasculares bioabsorbibles (DVB) surgen como una nueva herramienta en nuestro arsenal terapéutico para el tratamiento de las lesiones coronarias de manera percutánea (132)(133)(134)(135). Los DVB son dispositivos intravasculares implantables similares a los stents metálicos, aportando el soporte mecánico inicial igual que un stent metálico, pero sin la necesidad de implantar una capa permanente de metal en la pared del vaso. De esta manera, con estos dispositivos se pretende eliminar la necesidad de implantar una estructura metálica permanente dentro de la pared vascular. Al desaparecer la capa metálica, la pared del vaso, podría, hipotéticamente, recuperar sus funciones fisiológicas y vasomotoras: tanto las que dependen de la función endotelial, como aquellas que sean independientes del endotelio. Además, con la desaparición total, se evitarían las complicaciones tardías y muy tardías derivadas de la permanencia de una capa de metal en la pared del vaso. Parece razonable pensar que estos dispositivos pueden ser especialmente beneficiosos en los pacientes con reestenosis intrastent ya que en ellos la pared vascular a nivel de la estenosis ya tiene una capa de metal.

Diferentes estudios han demostrado la eficacia y seguridad de los DVB en lesiones favorables con resultados similares en cuanto eficacia y seguridad a los obtenidos por los stents farmacoactivos de segunda generación. Además, diferentes estudios con técnicas de imagen intravascular han confirmado como la estructura de estos dispositivos desaparece progresivamente de la pared del vaso y también como el vaso recupera su reactividad normal ante diferentes estímulos fisiológicos (132)(133)(134)(135).

La eficacia antiproliferativa de los DVB y su degradación progresiva hasta su total desaparición de la pared del vaso sin necesidad de añadir una capa metálica extra, hace que su utilización sea especialmente atractiva en los pacientes con reestenosis intrastent (136). De esta forma se pretende conseguir una máxima eficacia antiproliferativa, pero evitando el implante permanente de nuevas capas de metal en la pared del vaso.

El tratamiento de los pacientes con reestenosis intrastent continúa siendo un reto y actualmente se desconoce la mejor opción terapéutica en estos pacientes, tanto en lo que se refiere a técnicas de preparación de la lesión, como en el mejor dispositivo a utilizar y en los criterios necesarios para su optimización final.

El papel de los DVB en los pacientes con reestenosis intrastent no se conoce, por lo que en este estudio pretendemos estudiar de manera prospectiva y sistemática el valor de estos dispositivos en esta patología, mediante el **estudio RIBS VI** (Estudio Prospectivo del Tratamiento Percutáneo con dispositivo Vascular Bioabsorbible ABSORB en Pacientes con Reestenosis Intrastent).

Estudios clásicos sugieren que en pacientes con reestenosis intrastent, la predilatación agresiva con balones de corte ofrecen un potencial beneficio antes de el tratamiento definitivo de la misma (5)(15). Además, estudios previos como el ISAR-DESIRE 4 (79) demostraron que la predilatación de manera sistemática con balón de corte antes del uso del balón farmacoactivo mejoraba los resultados angiográficos a largo plazo en estos pacientes. De acuerdo con estos resultados, consideramos la hipótesis de que el balón de corte podría ayudar a mejorar los resultados de los DVB en pacientes con reestenosis del stent. Por lo tanto, también pretendemos determinar si el uso de balón de corte previo al implante del DVB en pacientes con reestenosis intrastent (tanto de stent convencional como de stent farmacoactivo), aporta resultados beneficiosos en este escenario. Por este motivo, se diseñó el **estudio RIBS VI-scoring**.

4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis y objetivos: Este estudio trata de evaluar el valor de los dispositivos vasculares bioabsorbibles en los pacientes con reestenosis intrastent. Además, dado que estudios previos sugieren que la predilatación de la reestenosis intrastent con balón de corte podría ser beneficiosa, también se estudiará el valor del uso del balón de corte antes del implante del dispositivo bioabsorbible en estos pacientes.

4.1 Hipótesis

Los registros RIBS VI (*Restenosis Intra-stent: Bioresorbable Vascular Scaffolds Treatment*) y RIBS VI-scoring (*Restenosis Intra-stent: Bioresorbable Vascular Scaffolds Treatment With Scoring Balloon Pre-dilatation*) son ambos, registros prospectivos y multicéntricos que analizan la eficacia y seguridad del tratamiento con el DVB Absorb en pacientes que presentan una reestenosis de stent convencional o farmacoactivo.

Con ambos estudios se valorará:

- la evolución clínica y angiográfica a medio plazo de este tratamiento con una metodología general similar a la utilizada en previos estudios RIBS.
- si el uso sistemático de la predilatación con balón de corte en pacientes con reestenosis intrastent antes del implante de un DVB aporta beneficios clínicos y angiográficos.

4.2 Objetivos

Analizar la efectividad del tratamiento percutáneo con DVB de la reestenosis de stent. Los objetivos son los mismos en ambos registros, tanto para el registro RIBS VI como para el registro RIBS VI-scoring.

4.2.1 Objetivo primario angiográfico

Estudiar la evolución angiográfica (mediante angiografía coronaria cuantitativa) del tratamiento percutáneo con DVB de la reestenosis del stent analizando el diámetro luminal mínimo en el segmento durante el seguimiento.

4.2.2 Objetivo primario clínico

Análisis durante el seguimiento de una variable clínica combinada de muerte cardíaca, infarto agudo de miocardio o necesidad de nueva revascularización de la lesión diana.

4.2.3 Objetivos secundarios

1. Análisis de cada variable del evento clínico combinado de forma individualizada: muerte cardíaca, infarto de miocardio y necesidad de nueva revascularización de la lesión diana.
2. Análisis de la necesidad de revascularización durante el seguimiento del vaso diana.
3. Analizar los episodios de trombosis del stent (según criterios ARC) (**Tabla 5**).

4. Análisis de subgrupos (similares a otros estudios RIBS): edad >65 años, sexo, diabetes, angina inestable, tiempo de reestenosis <6 meses, arteria descendente anterior, diámetro del vaso < 3 mm, reestenosis difusa (>10 mm), stent convencional o farmacoactivo, ratio balón/arteria >1.1.
5. Diferentes parámetros angiográficos agudos tanto “en la lesión” como “en el segmento”.
6. Diferentes parámetros angiográficos en el seguimiento tanto “en la lesión” como “en el segmento”

TROMBOSIS DE STENT SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LA ACADEMIC RESEARCH CONSORTIUM

Trombosis definitiva

- Confirmación angiográfica/patológica de oclusión trombótica parcial o total del stent o de la región inmediatamente adyacente al stent
- y 1 o más de las siguientes características:
 - ◆ Síntomas isquémicos agudos en reposo
 - ◆ Cambios isquémicos de ECG
 - ◆ Curva típica de biomarcadores cardiacos

Trombosis probable

- Cualquier muerte inexplicable en los primeros 30 días
- Cualquier infarto de miocardio relacionado con isquemia aguda documentada en la cercanía del stent sin confirmación angiográfica de trombosis del stent y sin ninguna otra causa aparente

Trombosis posible

- Cualquier muerte inexplicable después de 30 días

Tabla 5. Clasificación de la *Academic Research Consortium* para trombosis de stent

5 MATERIAL Y MÉTODOS

Material y métodos: El estudio RIBS VI fue un estudio multicéntrico y prospectivo en el que se incluyeron 141 pacientes con reestenosis, tanto de stent convencional como de stent farmacoactivo, tratados con dispositivo vascular bioabsorbible. Se realizó seguimiento angiográfico programado a los 6-9 meses. Los criterios de inclusión y exclusión fueron similares al estudio RIBS IV (pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo) y RIBS V (pacientes con reestenosis de stent convencional), en los que se comparó el uso de balón farmacoactivo (n=249) con el stent farmacoactivo (n=249). Los resultados del dispositivo vascular bioabsorbible en el RIBS VI se compararon con los obtenidos por el balón farmacoactivo y el stent farmacoactivo en los estudios RIBS IV y RIBS V. Además, en 28 pacientes del estudio RIBS VI se realizó una predilatación electiva con balón de corte. El estudio RIBS VI-scoring fue un estudio multicéntrico y prospectivo en el que se incluyeron 79 pacientes con reestenosis tratadas con dispositivo vascular bioabsorbible tras la predilatación sistemática con balón de corte. Tanto el seguimiento angiográfico a los 6-9 meses como los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los de otros estudios RIBS. De esta forma se compararon también los resultados de la predilatación con balón convencional (n=112) o con balón de corte (n=108) antes del implante del dispositivo bioabsorbible.

5.1 Fundamentos éticos: consentimiento informado y confidencialidad

El comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario de La Princesa aprobó el estudio RIBS VI en la reunión del 10 de abril de 2014, considerando que se cumplían los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y estaban justificados los posibles riesgos y molestias previsibles para el sujeto. Se puede consultar una copia del informe del comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario de La Princesa en el apéndice de esta tesis (**Adenda 10.1**). Del mismo modo, se aprobó el estudio RIBS VI scoring en la reunión del 11 de febrero de 2016 (**Adenda 10.2**).

Los protocolos y la base de datos fueron trabajados exclusivamente por los estadísticos y médicos que participaron en los estudios. Los datos de los pacientes se anonimizaron con códigos sin ninguna relación con los datos de identificación de los pacientes.

5.2 Diseño del estudio

El estudio RIBS VI (*Restenosis Intra-stent: Bioresorbable Vascular Scaffolds Treatment*; *ClinicalTrials.gov Identifier: NTC 02672878*) es un estudio multicéntrico prospectivo, no aleatorizado, siendo el centro coordinador el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de La Princesa.

El estudio RIBS VI scoring (*Restenosis Intra-stent: Bioresorbable Vascular Scaffolds Treatment With Scoring Balloon Pre-dilatation*; *ClinicalTrials.gov Identifier: NTC 03069066*) es un estudio multicéntrico prospectivo, no aleatorizado, coordinado igualmente por el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de La Princesa.

Ambos estudios son trabajos independientes, con una iniciativa propia de investigadores pertenecientes al grupo de los estudios RIBS. La Sociedad Española de Cardiología es la promotora de ambos estudios. Ambos estudios están avalados oficialmente por la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología y alojados en su pagina web institucional.

5.2.1 Población y criterios de selección de pacientes del estudio RIBS VI

Desde abril de 2014 a diciembre de 2015 se incluyeron en el estudio un total de 141 pacientes con reestenosis intrastent desde 19 centros hospitalarios universitarios de España. Se presentan los centros participantes en el estudio RIBS VI en la **Figura 12**.

Todos los pacientes presentaban reestenosis de stent convencional o farmacoactivo. Los criterios de inclusión y exclusión son los mismos criterios que se han utilizado en otros estudios aleatorizados RIBS.

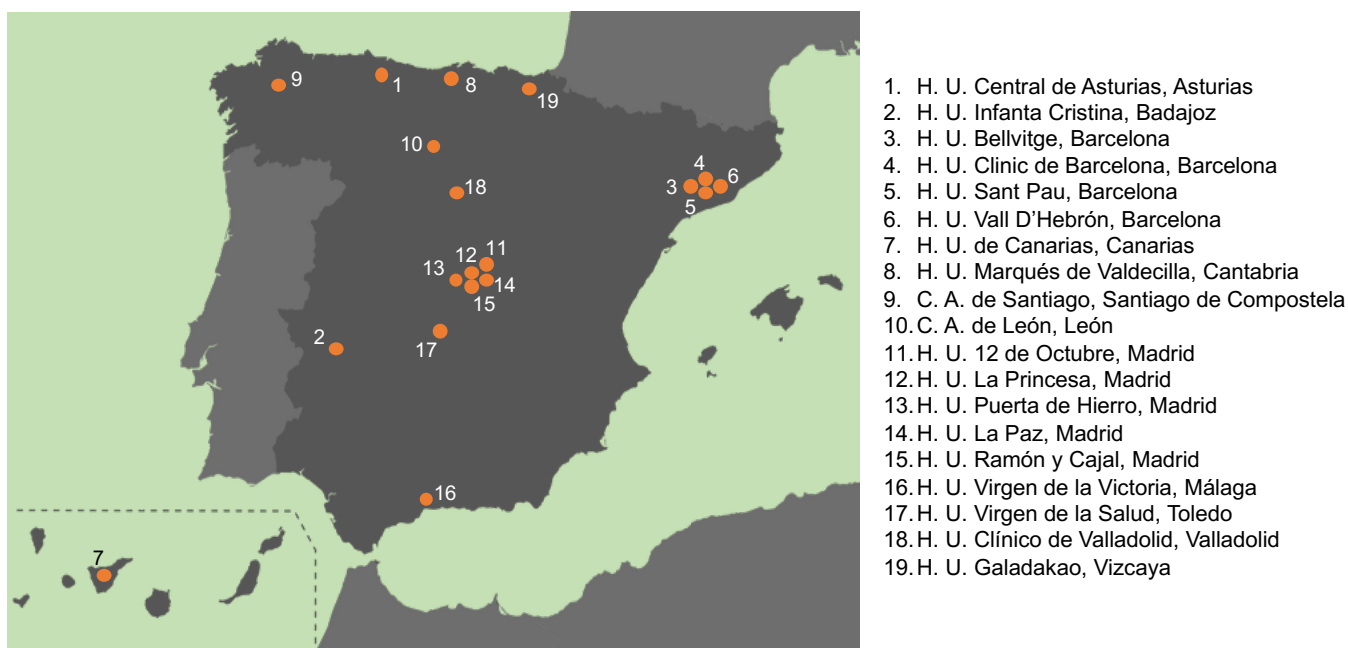


Figura 12. Listado y distribución de centros hospitalarios universitarios participantes en el estudio RIBS VI.

Los criterios de inclusión se clasifican en función de las características clínicas y las características angiográficas:

Criterios de inclusión

- Edad del paciente comprendida entre 20 y 85 años.

- Firma de consentimiento informado para estudio y seguimiento angiográfico.
- Clínica compatible con angina y/o demostración objetiva de isquemia con prueba de detección de isquemia.
- Reestenosis intrastent (tanto de stent convencional como farmacoactivo) superior al 50% valorada visualmente mediante angiografía coronaria.
- Localización del stent previo visualizable y conocida.

Criterios de exclusión

- Enfermedad sistémica grave y/o esperanza de vida inferior a 1 año.
- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, pudiendo incluirse pacientes estables con elevación previa exclusiva de troponina.
- Alergia al ácido acetilsalicílico, ticlopidina o clopidogrel.
- Dificultados previsibles o imposibilidad para el control angiográfico en el seguimiento.
- Tiempo desde el implante del stent reestenosado inferior a 1 mes.
- Oclusión aguda o subaguda de stent previo.
- Enfermedad vascular periférica severa que contraindique o dificulte la reevaluación angiográfica.
- Insuficiencia renal o hepática severa.
- Enfermedad multivaso difusa severa que sea candidata a nueva revascularización en un tiempo inferior a 9 meses.
- Trombosis del stent o imagen de trombo intrastent (trombo de tamaño superior a 2 veces el diámetro del vaso).

- Disección residual severa tras el implante del stent que persista en el seguimiento.
- Tortuosidad del vaso excesiva o calcificación severa que pueda ocasionar dificultades importantes durante el implante del stent.
- Diámetro del vaso inferior a 2.25 mm (valorado visualmente por angiografía coronaria) o balón utilizado durante el implante del stent previo inferior a 2.5 mm.
- Longitud de la lesión superior a 32 mm.
- Fracaso angiográfico en el implante del stent reestenosado, considerado como una lesión residual superior al 50%.
- Reestenosis del margen que no involucren el stent. En caso de duda se debe confirmar mediante el uso de técnicas intracoronarias de imagen.

Los resultados del estudio RIBS VI se compararon con los resultados obtenidos previamente en los estudios RIBS IV y RIBS V (estrategia predefinida en el protocolo del estudio y en su registro en el repositorio internacional). El estudio RIBS IV (*Restenosis Intra-stent of drug-eluting stents: drug-eluting Balloon vs everolimus-eluting Stent; ClinicalTrials.gov Identifier: NTC 01239940*) comparaba el uso de balón farmacoactivo frente a stent farmacoactivo liberador de everolimus en pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo (78). El estudio RIBS V (*Restenosis Intra-stent of bare-metal stents: drug eluting Balloon vs everolimus-eluting Stent; ClinicalTrials.gov Identifier: NTC 01239953*) comparaba el uso de balón farmacoactivo frente a stent farmacoactivo liberador de everolimus en pacientes con reestenosis de stent convencional (70). En el estudio RIBS IV se incluyeron 309 pacientes con reestenosis de stent

farmacoactivo tratados con balón farmacoactivo (n=154) o stent farmacoactivo (n=155). En el estudio RIBS V se incluyeron 189 pacientes con reestenosis de stent convencional tratados con balón farmacoactivo (n=95) o stent farmacoactivo (n=94) (**Figura 13**).

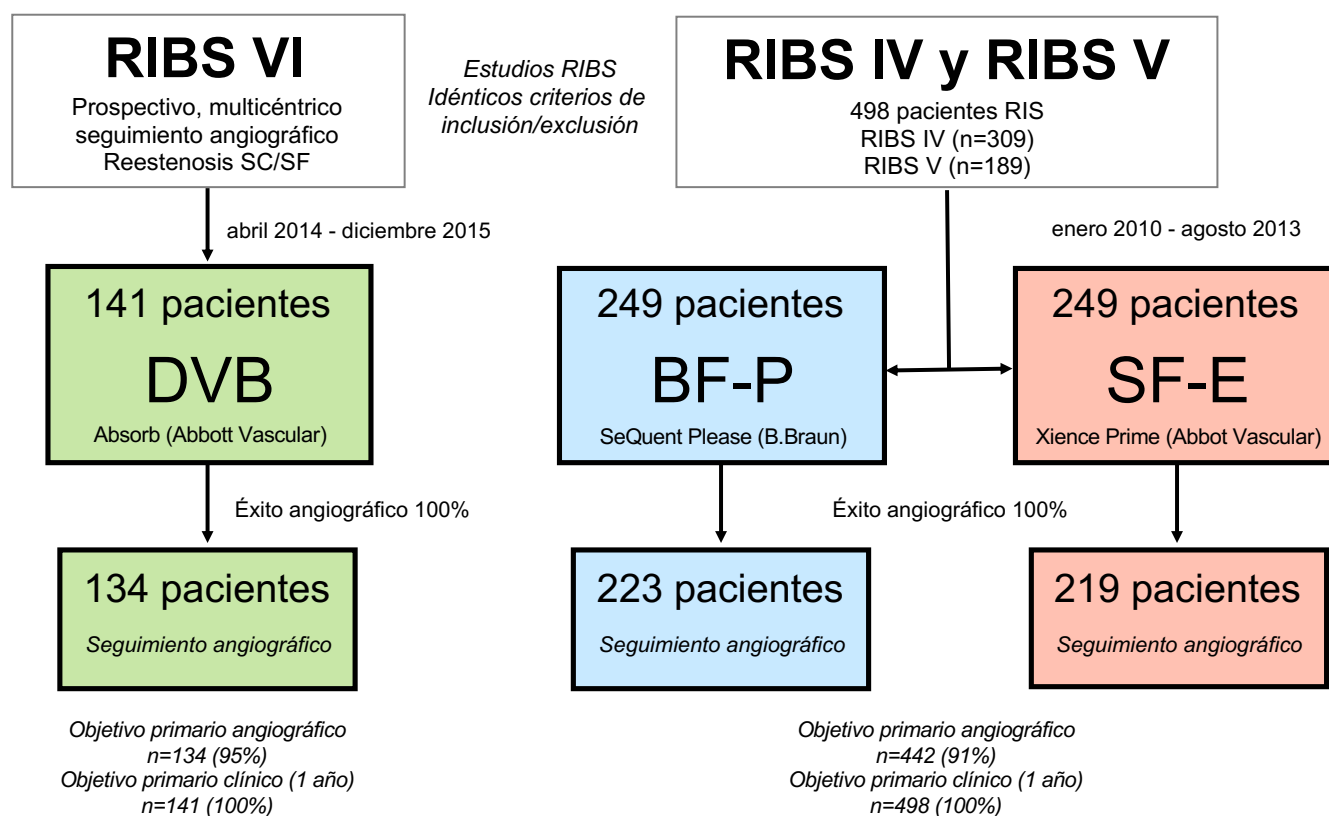


Figura 13. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio RIBS VI y pacientes incluidos en los estudios RIBS IV y V.

SC: stent convencional; SF: stent farmacoactivo; DVB: dispositivo vascular bioabsorbible; BF-P: balón farmacoactivo de paclitaxel; SF-E: stent farmacoactivo de everolimus

5.2.2 Población y criterios de selección de pacientes del estudio RIBS VI-scoring.

Desde febrero de 2016 a septiembre de 2017, el estudio RIBS VI *scoring* incluyó un total de 79 pacientes con reestenosis de cualquier tipo desde 13 centros hospitalarios universitarios de toda España. Se presentan los centros participantes en el estudio RIBS VI *scoring* en la **Figura 14**.

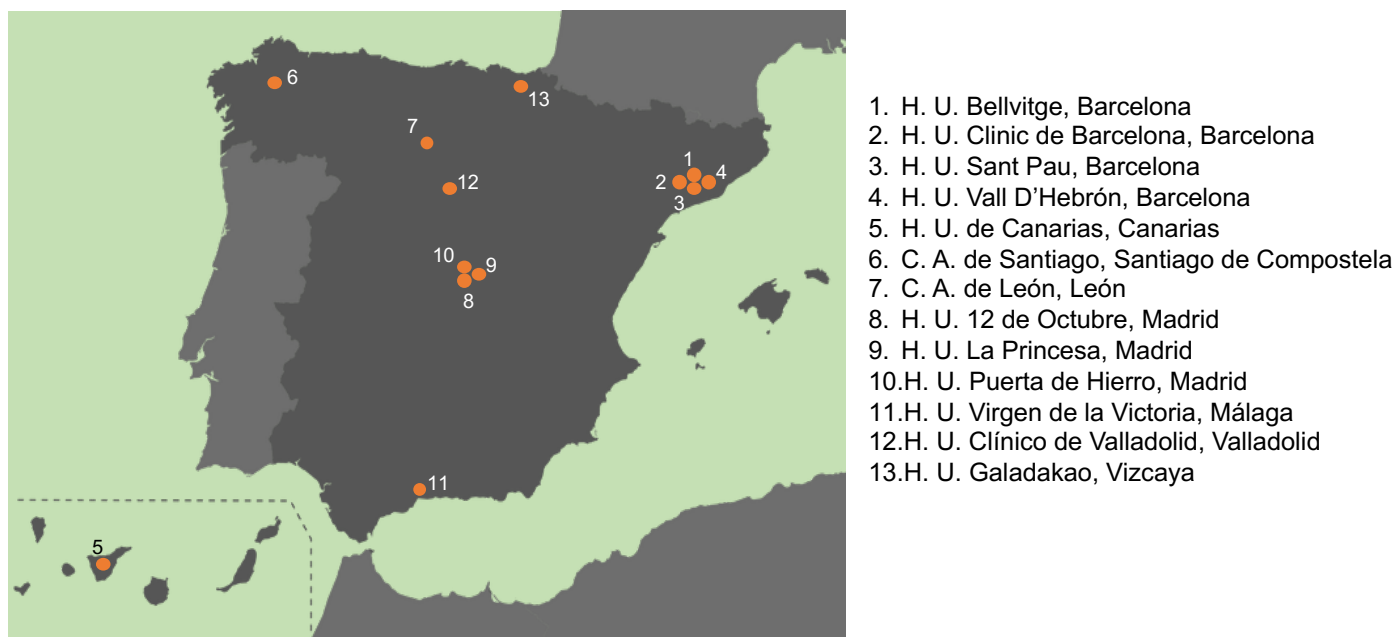


Figura 14. Listado y distribución de centros hospitalarios universitarios participantes en el estudio RIBS VI scoring.

Los criterios de inclusión y exclusión de este estudio son los mismos criterios que se han utilizado en otros estudios aleatorizados RIBS y los mismos utilizados en el estudio RIBS VI descrito previamente en el apartado 4.2.1. En resumen, pacientes sintomáticos o con evidencia de isquemia que presentasen una reestenosis determinada de manera angiográfica (estenosis superior al 50% visualmente). Se excluyeron reestenosis muy difusas (>32 mm de longitud) o vasos pequeños (diámetro de referencia del vaso <2,5 mm); así como aquellos pacientes revascularizados recientemente (<1 mes) o con imágenes sugestivas de trombosis de stent.

Tanto en el estudio RIBS VI con en el estudio RIBS VI *scoring*, se insistió específicamente en realizar una optimización del implante del DVB. En el caso del estudio RIBS VI, la estrategia de la predilatación se dejó a criterio del intervencionista. Se realizó predilatación con balón de corte electivamente en 29

casos, para preparar adecuadamente la lesión. En el estudio RIBS VI *scoring*, la predilatación con balón de corte era obligatoria antes del implante del DVB y se incluyeron un total de 79 pacientes. Se compararon los resultados del implante del DVB en pacientes con reestenosis en función de la predilatación con balón convencional o con balón de corte (**Figura 15**).

Ambos estudios se realizaron secuencialmente, de tal manera que el estudio RIBS VI *scoring* comenzó inmediatamente después del estudio RIBS VI. Se utilizó el mismo formulario, cuaderno de recogida de datos diseñado específicamente para este estudio, para la recogida de datos.

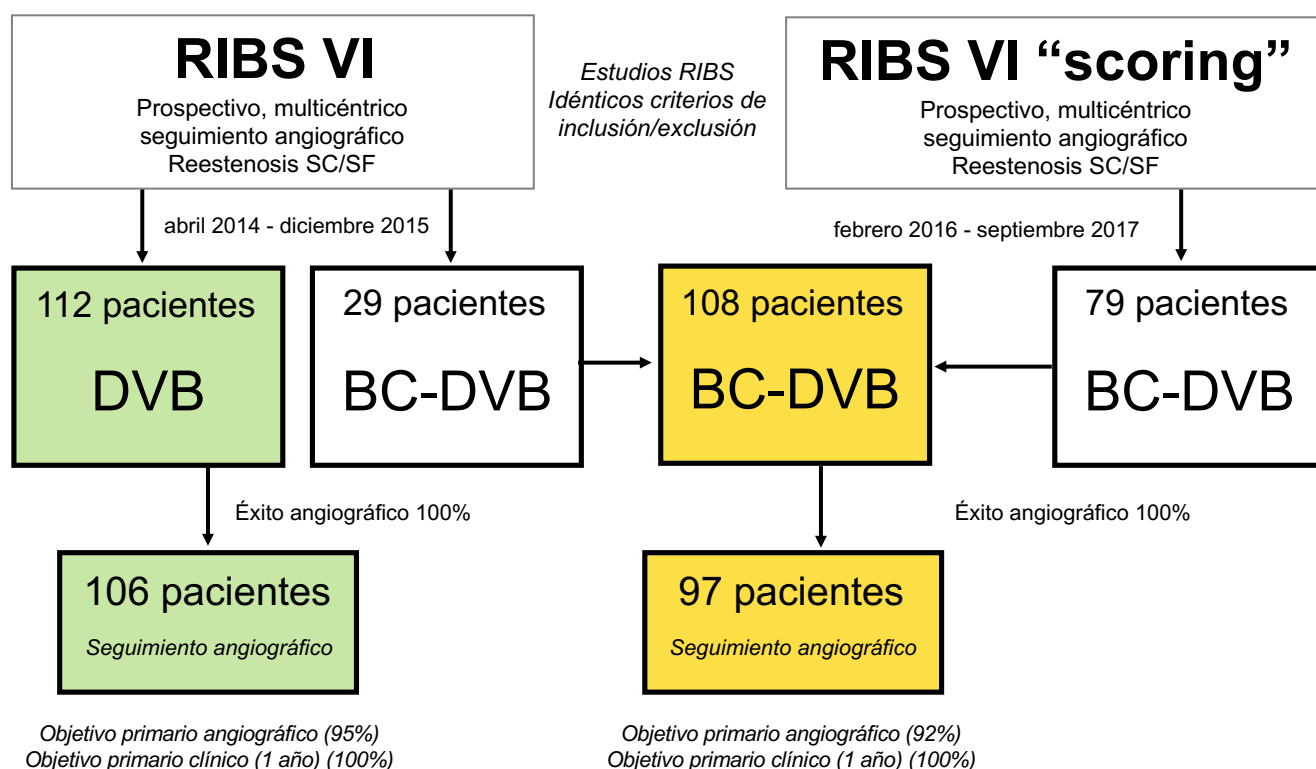


Figura 15. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio RIBS VI scoring

SC: stent convencional; SF: stent farmacoactivo; DVB: dispositivo vascular bioabsorbible;
BC-DVB: balón de corte antes de implantar el dispositivo vascular bioabsorbible

5.2.3 Dispositivo vascular bioabsorbible

El DVB del estudio presenta una plataforma formada por un armazón premontado de polímero poli-L-láctico que, a su vez, está recubierta de un polímero de ácido poli-D-L-láctico que incorpora everolimus como medicación antiproliferativa. Tanto la plataforma como el polímero son completamente biocompatibles y bioabsorbibles. Con el paso del tiempo, estos dispositivos se despolimerizan y se metabolizan por el ciclo de Krebs produciendo CO₂ y H₂O. Aunque este proceso se inicia poco después del implante, el dispositivo mantiene sus características mecánicas prácticamente intactas durante meses, degradándose posteriormente de forma progresiva y desapareciendo completamente de la pared vascular a los 3-5 años del implante.

El DVB utilizado en el estudio fue el dispositivo *Absorb*TM (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA). Este dispositivo no se visualiza bajo fluoroscopia. Presenta cuatro marcas radiopacas situadas en los anillos de los extremos del armazón para indicar la longitud del mismo antes del despliegue y después de su expansión en la arteria. El dispositivo Absorb presenta tamaños de diámetros de 2.5, 3 y 3.5 mm; y longitudes de 8, 12, 18 y 23 mm. La dosis de fármaco antiproliferativo everolimus presenta un rango de 76 a 308 µg. Se especifican todos los datos en la **Tabla 6**.

En el procedimiento de liberación del dispositivo, se recomienda desplegar el armazón aumentando lentamente la presión del sistema dispensador, en incrementos de 2 atm cada 5-10 segundos, hasta que esté completamente expandido. Tras esto se debe mantener la presión durante 30 segundos. Se recomienda expandir totalmente el armazón inflándolo al menos hasta la presión nominal (alcanzando un diámetro interno del armazón de aproximadamente 1.1

veces el diámetro del vaso de referencia). No se recomienda superar la presión nominal indicada en la etiqueta del producto de 16 atm ni el diámetro de despliegue máximo del armazón. El desinflado del balón se debe realizar aplicando presión negativa al dispositivo de inflado durante 30 segundos, confirmando que el balón se ha desinflado por completo antes de intentar retirar el sistema dispensador.

Diámetro del armazón (mm)	Longitud del armazón (mm)	Dosis de fármaco (µg)
2.5-3	8	76
2.5-3	12	114
2.5-3	18	181
2.5-3	23	228
2.5-3	28	276
3.5	12	135
3.5	18	197
3.5	23	246
3.5	28	308

Tabla 6. Dispositivo vascular bioabsorbible Absorb. Distribución de diámetro, longitud y dosis de fármaco antiproliferativo

5.2.4 Balón de corte

En el estudio RIBS VI *scoring* era obligatoria la predilatación con balón de corte. Por protocolo, el balón recomendado fue el balón de corte *AngioSculpt®*

(Spectranetics, Colorado Springs, Colorado). No obstante, si el centro no disponía de este tipo de balón, se permitía la utilización de otro balón de corte.

El balón de corte *Angiosculpt®* es un tipo de balón de angioplastia coronaria semi-distensible que consigue fracturar la placa gracias a 3 filamentos de nitinol flexibles que recorren la superficie del balón de manera helicoidal. Estos filamentos, permiten una mayor fuerza de cizalladura, con una dilatación homogénea a lo largo del balón, impidiendo que éste resbale durante el inflado (disminuyendo, por tanto, el efecto de “pepita de melón”).

5.2.5 Intervencionismo Coronario

El protocolo del intervencionismo coronario fue similar al que se usó en los estudios RIBS previos. Como con cualquier estrategia de tratamiento se debía intentar alcanzar el mejor resultado angiográfico posible (idealmente como quedó el stent inicial). Aunque se establecían unas recomendaciones generales, la estrategia concreta debía individualizarse a criterio del operador.

Todos los pacientes fueron tratados con aspirina y clopidogrel (en algunos casos con ticagrelor o prasugrel; decisión tomada por el médico intervencionista). Si el paciente no tomaba un segundo antiagregante en el momento de la intervención, se les administraba una dosis de carga (300-600 mg de clopidogrel, 180 mg de ticagrelor o 60 mg de prasugrel). Durante el procedimiento se utilizó heparina no fraccionada según práctica habitual con un bolo inicial de 100 mg/kg seguido de dosis adicionales necesarias durante la intervención para mantener un tiempo de coagulación activada superior a 250 s.

Tras la administración de nitroglicerina intracoronaria (0.2 µg) se debía filmar la arteria responsable en inspiración mantenida en 3 proyecciones distintas

(idealmente ortogonales o separadas al menos 30°). En estas proyecciones debía incluirse el catéter (por protocolo se solicitaba el tamaño exacto del catéter), viéndose al menos sus 2-3 cm distales llenos de contraste para poder realizar una correcta calibración. Se recomendaba esperar 1-2 segundos antes de realizar inyección de contraste para permitir visualizar en movimiento el stent reestenosado. La lupa recomendada era la intermedia. También se recomendaba que las proyecciones seleccionadas no presentasen acortamiento de la lesión y se debía evitar la superposición de ramas o del propio catéter.

En el protocolo se especificaba que era necesario tener un cuidado especial para conseguir una preparación óptima de la lesión, especialmente en vasos en los que se apreciase algo de calcio. Se recomendaba que las primeras dilataciones se realizasen con balones cortos y a bajas presiones para evitar dañar los segmentos adyacentes al stent reestenosado. Una vez realizada una primera dilatación, se recomendaba predilatar a muy altas presiones para evitar infraexpansión del stent. En los casos en los que se detectase un stent infraexpandido, se recomendaba realizar dilataciones agresivas mediante el uso de balones no distensibles a altas presiones.

En el caso del estudio RIBS VI *scoring* era obligatoria la predilatación con balón de corte antes de implantar el DVB.

Se debía confirmar que el balón ya inflado navegaba adecuadamente en el segmento proximal a la lesión y a nivel de la misma lesión. En caso de dificultades severas de navegación de los dispositivos previamente utilizados para la predilatación, se debía plantear no implantar el DVB y seleccionar otra estrategia. Una vez conseguida una predilatación adecuada se debía implantar

el dispositivo Absorb, con especial atención para evitar fenómenos de “geographical miss”.

El Absorb se debía liberar de manera lenta y progresiva, realizando aumentos lentos de presión hasta completar la presión de liberación objetivo. La ratio de balón-tamaño del vaso recomendado para elegir el tamaño del Absorb era de 1.1:1. Se debía elegir la longitud suficiente de acuerdo a la longitud de la reestenosis para cubrir toda la zona de la lesión (“sano a sano”), intentando evitar la implantación de múltiples dispositivos. La liberación de presión final recomendada era elevada (siempre ≥ 14 atmósferas).

Se recomendó encarecidamente realizar en todos los casos una postdilatación agresiva con balones no distensibles a altas presiones, especialmente en aquellos casos con resultados angiográficos subóptimos o infraexpansión residual del Absorb. El tamaño del balón no debía exceder $>0,5$ mm del diámetro nominal del DVB, evitando salirse de los marcadores. No obstante, no era obligatorio realizar una postdilatación y esta decisión se dejaba al criterio del operador.

El uso de técnicas de imagen intracoronario (ecografía intravascular o tomografía de coherencia óptica) tampoco era obligatorio, pero sí recomendado. Especialmente el protocolo insistía en su utilización en los siguientes casos: 1) para estudiar el sustrato de la reestenosis y la expansión del stent reestenosado, esto era especialmente importante en las reestenosis del borde del stent; y 2) en optimización del procedimiento para asegurar un buen resultado. La selección de la técnica se dejaba a criterio del operador, así como los criterios para optimizar el resultado final.

En todos los pacientes se debía realizar una determinación enzimática: creatinkinasa (CK), con fracción MB si estaba disponible en el centro especialmente cuando el valor de CK era anormal, y el valor de troponinas disponible en el centro (T o I). Además, también se debía realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones después del procedimiento. Esta metodología permitía identificar los infartos periprocedimiento. Finalmente, se recomendaba mantener el tratamiento con doble antiagregación durante 1 año.

5.2.6 Seguimiento

Se programó un seguimiento inicial de los pacientes a los 6-9 meses y al año. El seguimiento angiográfico tardío se realizó a los 6-9 meses, aunque se podía realizar antes si era necesario desde el punto de vista clínico (síntomas o documentación objetiva de isquemia). Los investigadores del centro local rellenaban los datos en una base electrónica (similar para todos los estudios RIBS) y los enviaba al centro coordinador (H. U. de La Princesa), donde se revisaban cuidadosamente para confirmar consistencia de todos ellos y, en su caso, se solicitaban los datos perdidos o información adicional si era necesario. Los seguimientos clínicos se realizaban en consulta presencial, aunque en aquellos casos en los que no se podía realizar de esta manera, se contactaba con los pacientes vía telefónica utilizando un cuestionario predefinido.

Todos los eventos adversos eran igualmente registrados y revisados por el centro coordinador. Los eventos clínicos (muerte, infarto de miocardio, necesidad de nueva revascularización del vaso o de la lesión diana y trombosis del dispositivo) fueron asignados a un Comité Clínico de Eventos independiente y ciego a las características basales y del procedimiento. Se consideraron todas las muertes como cardíacas salvo que se pudiese establecer claramente una

causa no cardiaca. El diagnóstico de infarto de miocardio fue consistente con los criterios utilizados en otros estudios RIBS, requiriendo al menos 2 criterios de los siguientes: 1) dolor torácico precordial de una duración superior a 30 minutos; 2) un aumento de CK superior a dos veces el límite superior de la normalidad del valor local de cada laboratorio (con valores de fracción MB anormales si estaba disponible); 3) desarrollo de cambios electrocardiográficos persistentes compatibles con isquemia (con independencia de aparición de ondas Q patológicas) (**Tabla 7**). Todos los documentos relacionados y angiografías repetidas fueron revisados por el comité de eventos que realizó la adjudicación final de los eventos.

CRITERIOS RIBS DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (se requieren al menos 2 criterios)
Dolor precordial > 30 minutos
Elevación CK total >2 veces límite superior
Cambios persistentes electrocardiográficos de características isquémicas

Tabla 7. Criterios RIBS de infarto agudo de miocardio

De acuerdo al protocolo, todas las intervenciones durante el seguimiento que conllevaran una nueva revascularización, debían estar indicadas clínicamente (angina, isquemia documentada de manera no invasiva o isquemia documentada de manera invasiva [reserva de fracción de flujo <0.80]). En aquellos casos en los que realizaba una nueva revascularización, las angiografías coronarias se revisaban de manera sistemática por el centro

coordinador para establecer la localización exacta de la nueva revascularización y determinar si se trataba del mismo segmento o un segmento diferente.

Las trombosis de DVB se clasificaron de acuerdo a los criterios propuestos por la *Academic Research Consortium* (**Tabla 5**).

5.2.7 Análisis angiográfico

Se centralizaron todas las coronariografías en un laboratorio central en el Hospital Universitario de La Princesa, siendo analizadas por el doctorando tras una preparación exhaustiva. Se utilizaron los mismos criterios y la misma metodología que en otros estudios RIBS.

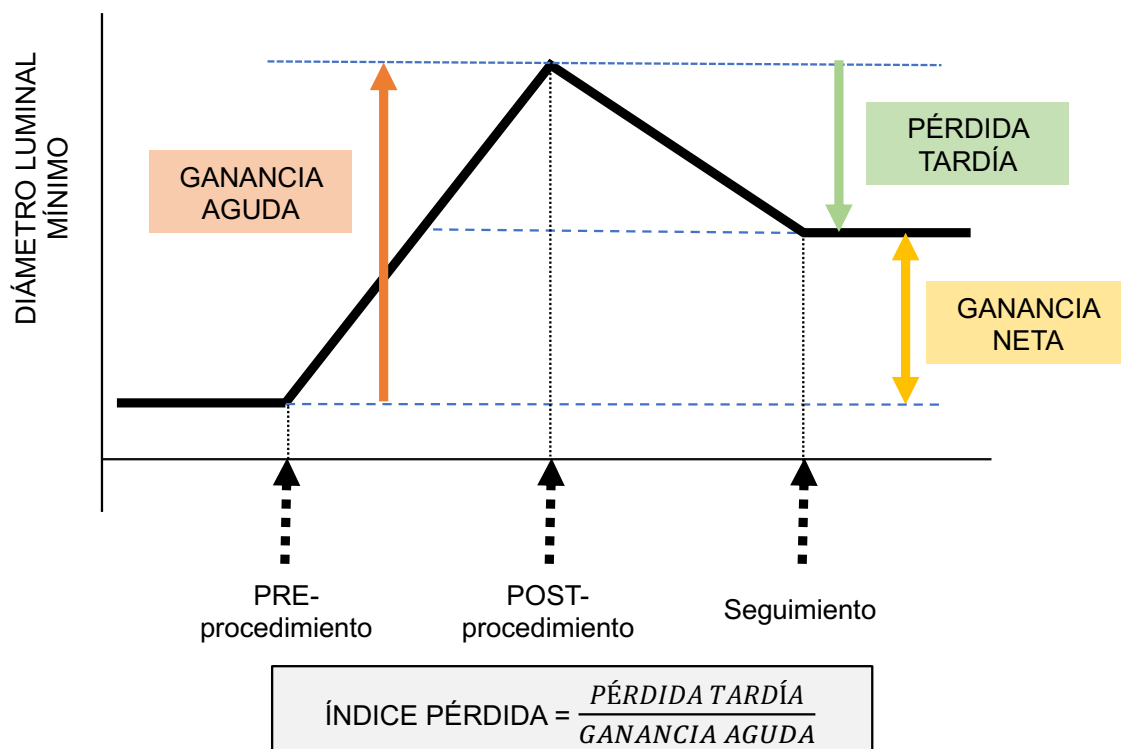


Figura 16. Esquema de variables determinadas mediante angiografía coronaria cuantitativa.

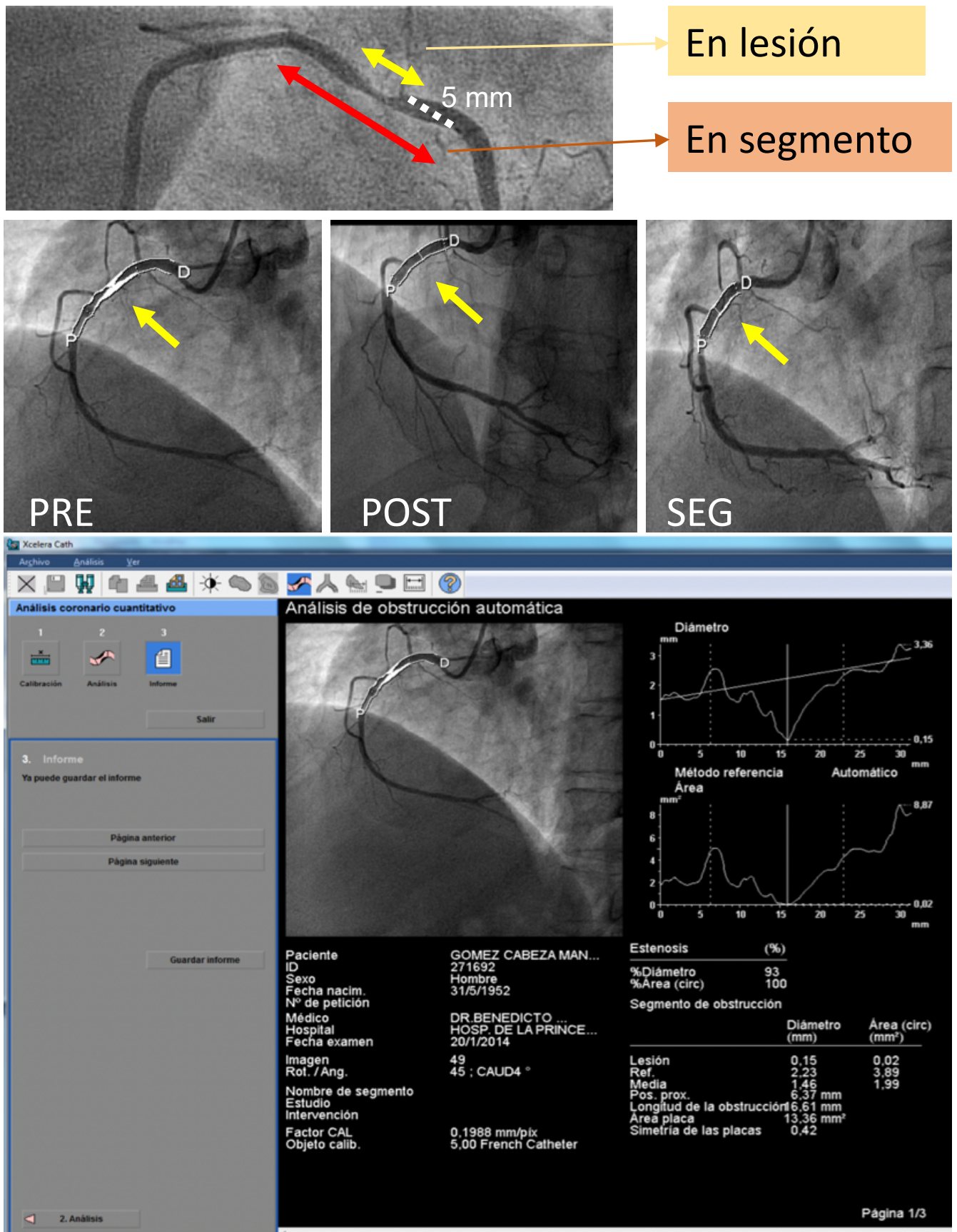


Figura 17. Herramientas de software de angiografía coronaria cuantitativa.

Inicialmente se evaluaban las reestenosis y se clasificaban de acuerdo a la clasificación de Mehran (16) (**Figura 1**) y la clasificación de la *American College of Cardiology/American Heart Association* (18) (**Tabla 1**). Las proyecciones seleccionadas debían ser las mismas tanto en el procedimiento inicial en el que se implantaba el DVB como el seguimiento, para poder realizar el análisis mediante angiografía coronaria cuantitativa en proyecciones idénticas.

Se usó un sistema de detección de bordes validado para la realización del análisis por angiografía coronaria cuantitativa (CAAS II System, Pue Medical, Maastricht, The Netherlands). Se realizaron medidas en la lesión y en el segmento (lesión tratada incluyendo los 5 mm de los márgenes adyacentes antes y después de la lesión). Las variables estudiadas fueron la longitud de la lesión, el diámetro de referencia del vaso, el diámetro luminal mínimo y el porcentaje del diámetro de la estenosis; midiéndose antes del implante del DVB, después del implante del DVB y en el seguimiento. Igualmente se determinaron la ganancia luminal aguda, la ganancia neta, la pérdida tardía, el índice de pérdida y la reestenosis binaria (considerada como un diámetro de estenosis superior al 50%) (**Figuras 16 y 17**).

5.3 Estudio estadístico

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana y percentil 25-75 si se requiere en función del resultado de normalidad de los datos tras usar el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se compararon mediante el test de *t* de Student o el test de Wilcoxon en función de lo que fuese necesario. Para describir las variables categóricas del estudio se

han utilizado frecuencias absolutas y relativas con valor numérico y (%), y se comparan mediante el test de Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher.

Se analizó la posible influencia de 10 variables preespecificadas, tanto clínicas como anatómicas, sobre el objetivo primario angiográfico (diámetro luminal mínimo en el segmento, durante el seguimiento).

La supervivencia libre de eventos de los pacientes se expresa mediante las curvas de Kaplan-Meier y las posibles diferencias entre los tratamientos administrados se compararon mediante el test log-rank y el test exacto de Berslow.

Para realizar un ajuste de los posibles factores de confusión de las características basales en función del tratamiento administrado, se realizaron modelos de regresión lineal multivariado ajustados por centro y análisis de regresión proporcional de Cox. Todas las variables que mostraban diferencias ($p < 0.1$) en el análisis univariante se introdujeron en modelos de regresión paso a paso (centro, edad, diabetes, fumador, tiempo de la reestenosis, >1 intervención en la lesión objetivo, tipo de stent subyacente [SF vs SC], longitud de la lesión, diámetro luminal mínimo basal, %diámetro de estenosis, tiempo de inflado y presión final).

La razón de riesgo y el intervalo de confianza (IC) del 95% se obtuvieron mediante los cálculos exactos de STATA. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.00 (SPSS, Chicago, Illinois). Se consideró un valor estadísticamente significativo cuando el valor de $p < 0.05$.

6 RESULTADOS

Resultados: Se obtuvo un éxito del procedimiento en todos los pacientes. En el estudio RIBS VI, en el seguimiento angiográfico tardío (95% de los pacientes posibles) el diámetro luminal mínimo en el segmento tratado (objetivo angiográfico primario) fue de $1,87 \pm 0,5$ mm, la pérdida luminal tardía fue de $0,23 \pm 0,4$ mm y la tasa de reestenosis fue del 11%. A 1 año de seguimiento (obtenido en el 100% de los pacientes) ningún paciente murió, 4 (2,8%) sufrieron un infarto de miocardio, y 16 (11,3%) necesitaron una nueva revascularización de la lesión diana. El porcentaje de pacientes libres de muerte cardiaca, infarto y revascularización de la lesión diana fue del 86%. El diámetro luminal mínimo tras el dispositivo bioabsorbible fue similar al obtenido con balón farmacoactivo ($1,88 \pm 0,6$ mm; $p=NS$) pero menor que el obtenido con stent farmacoactivo ($2,16 \pm 0,7$ mm; $p<0,001$). Igualmente, la revascularización de la lesión diana con dispositivo bioabsorbible fue similar a la del balón farmacoactivo (10,4%) pero superior a la del stent farmacoactivo (3,2%; $p<0,001$). En el estudio RIBS VI-scoring, en el seguimiento angiográfico (obtenido en el 93% de pacientes los posibles) el diámetro luminal mínimo en el segmento tratado ($1,88 \pm 0,5$ vs $1,90 \pm 0,5$ mm; $p=0,81$), el % diámetro de la estenosis (28 ± 17 vs $19 \pm 15\%$), la pérdida luminal tardía ($0,23 \pm 0,4$ vs $0,22 \pm 0,4$ mm) y la reestenosis (8,5 vs 9,3%) fueron similares en el grupo de balón convencional y balón de corte, respectivamente. A 1 año de seguimiento (obtenido en el 100% de los pacientes), la muerte (0 vs 2,8%), el infarto de miocardio (3,6 vs 0,9%) y la necesidad de revascularización de la lesión diana (9,8 vs 11,1%) fue similar con ambas estrategias. El porcentaje de pacientes libres de muerte cardiaca, infarto y revascularización de la lesión diana fue de 88% y 87%, respectivamente. En la serie total de pacientes tratados con dispositivo vascular bioabsorbible, sólo 1 paciente (0,7%) sufrió una trombosis definitiva del dispositivo secundaria a la suspensión voluntaria del tratamiento antiagregante.

6.1 Estudio RIBS VI

Se incluyeron un total de 141 pacientes con reestenosis de stent (convencional o farmacoactivo) tratadas con DVB en 19 centros universitarios españoles, desde abril de 2014 hasta diciembre de 2015 (**Adenda 10.3**).

6.1.1 Características basales clínicas, angiográficas y del procedimiento

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron hombres, en un 89% de los casos. La edad media de todo el grupo fue de 65 ± 10 años.

La presencia de factores de riesgo cardiovascular en la población estudiada fue elevada. Así, el 51% de los pacientes tenían diabetes mellitus como antecedente, de los cuales, un 16% eran insulino-dependientes. El 75% de los pacientes eran hipertensos, un 80% dislipémicos y un 38% eran fumadores.

La presentación clínica más frecuente de la reestenosis fue la angina estable o la detección de isquemia en pruebas no invasivas, apareciendo en un 51% de los casos. El resto de los pacientes (49%) se presentó clínicamente como angina inestable. Más de la mitad de los pacientes habían presentado previamente un infarto de miocardio (62%). Una pequeña proporción de los pacientes presentaban antecedente de revascularización previa (9%) y en hasta el 15% de los casos, la lesión objetivo se había intervenido previamente en más de 1 ocasión. La media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de $56\pm 13\%$.

El tiempo a la aparición de la reestenosis desde la última intervención realizada sobre la lesión objetivo, fue llamativamente elevada siendo de 1770 [401-3911] días (lo que correspondería a casi 5 años); significativamente más elevado que en los pacientes del estudio RIBS IV y RIBS V.

La arteria coronaria más frecuentemente afectada fue la arteria descendente anterior en un 47% de los casos, seguida de la coronaria derecha en un 31% de los pacientes. En cuanto al tipo de stent que presentaba la reestenosis fue muy similar, siendo una reestenosis de stent farmacoactivo en un 51% de los casos y de un stent convencional en un 49%. Los stents reestenosados presentaban una longitud media de 20 ± 7 mm y un diámetro medio de $2,9\pm 0,4$.

Tabla 8. Características basales clínicas del estudio RIBS VI

Variables	DVB (n=141)	BF-P (n=249)	SF-E (n=249)	Valor p
Edad (años)	65±10	67±10	65±10	0,07
Mujeres	16 (11)	40 (16)	37 (15)	0,44
Factores de riesgo cardiovascular				
Diabetes mellitus	72 (51)	105 (42)	85 (34)	0,004
Insulino-dependiente	22 (16)	35 (14)	35 (14)	0,90
Dislipemia	113 (80)	179 (72)	183 (74)	0,19
Hipertensión	106 (75)	178 (72)	189 (76)	0,50
Fumador	53 (38)	145 (58)	157 (63)	0,001
Características clínicas				
Angina inestable	69 (49)	118 (47)	121 (49)	0,95
Angina estable/isquemia	72 (51)	131 (53)	128 (51)	
Infarto miocardio previo	88 (62)	130 (52)	133 (53)	0,13
Cirugía previa	13 (9)	20 (8)	24(10)	0,81
>1 intervención lesión	21 (15)	23 (9)	20 (8)	0,08
Tiempo reestenosis (días)	1770 (401-3911)	496 (240-1639)	535 (212-1842)	0,001
FEVI (%)	56±13	58±12	59±11	0,26

Los valores se expresan como media±desviación standard, n (%) o mediana (rango).
DVB: dispositivo vascular bioabsorbible; BF-P: balón farmacoactivo de paclitaxel; SF-E: stent farmacoactivo de everolimus.

Previamente al implante del DVB, se realizó una predilatación en el 97% de los pacientes, siendo una predilatación agresiva realizada a altas presiones (presión media de 17,1±4,5 atm). El DVB se implantó con éxito en el 100% de los casos. La longitud media del DVB implantado fue de 20±6 mm y el diámetro medio de 3,1±0,3 mm. Se realizó postdilatación en una proporción menor de los

RESULTADOS

pacientes, realizándose en el 66% de los casos con una presión media de $19 \pm 5,1$ atm.

En la **Tabla 8** y **Tabla 9** se presentan todas las características de los 141 pacientes del estudio RIBS VI comparadas con los pacientes con reestenosis tratados con balón farmacoactivo de paclitaxel o stent farmacoactivo de everolimus pertenecientes a los estudios RIBS IV y RIBS V.

Tabla 9. Características basales angiográficas y del procedimiento del estudio RIBS VI

Variables	DVB (n=141)	BF-P (n=249)	SF-E (n=249)	Valor p
Arteria objetivo				
Descendente anterior	66 (47)	112 (45)	108 (43)	0,97
Circunfleja	27 (19)	48 (19)	56 (23)	
Coronaria derecha	44 (31)	80 (32)	77 (31)	
Injerto safena	4 (3)	9 (4)	8 (3)	
Tipo de stent previo				
SC	66 (49)	95 (38)	94 (38)	0,08
SF	70 (51)	154 (62)	155 (62)	
Características del procedimiento				
Long stent previo (mm)	20 ± 7	20 ± 7	20 ± 7	0,56
Long dispositivo tto (mm)	20 ± 6	20 ± 6	21 ± 8	0,33
Presión max. (atm)	20 ± 4	18 ± 4	20 ± 4	0,001
Tiempo inflado, seg	67 ± 50	108 ± 48	62 ± 46	0,001
Ratio balón/arteria	$1,20 \pm 0,2$	$1,23 \pm 0,2$	$1,19 \pm 0,2$	0,13
Éxito angiográfico	141 (100)	249 (100)	249 (100)	1

Los valores se expresan como media \pm desviación standard, n (%) o mediana (rango).
DVB: dispositivo vascular bioabsorbible; BF-P: balón farmacoactivo de paclitaxel; SF-E: stent farmacoactivo de everolimus.

Los 3 grupos a estudio son muy similares en cuanto a las características basales clínicas y angiográficas. Sin embargo, cabe destacar la proporción significativamente mayor de pacientes diabéticos en el grupo de pacientes tratados con DVB, así como un mayor tiempo desde la última intervención a la aparición de reestenosis, como ya se ha comentado.

6.1.2 Resultados de la angiografía coronaria cuantitativa

Los hallazgos de las variables angiográficas cualitativas y cuantitativas de los DVB en el estudio RIBS VI y del balón farmacoactivo y el stent farmacoactivo en los estudios RIBSV IV y RIBS V, se resumen en la **Tabla 10**.

El 50 % de las lesiones tratadas en el estudio RIBS VI correspondían a patrones difusos de acuerdo a la clasificación Mehran (**Figura 1**), con un porcentaje elevado (45%) correspondiente a lesiones complejas B2-C de acuerdo a la clasificación de la ACC/AHA (**Tabla 1**). Un 18% de las reestenosis correspondían a una reestenosis del borde del stent.

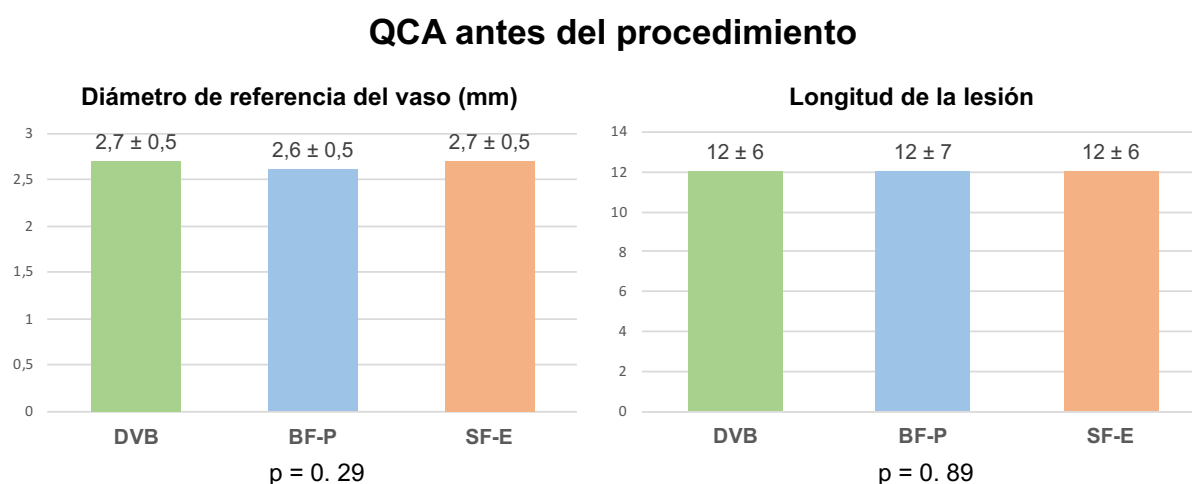


Figura 18. Medidas de angiografía coronaria cuantitativa antes del procedimiento. Estudio RIBS VI.

DVB: dispositivo vascular bioabsorbible; BF-P: balón farmacoactivo de paclitaxel; SF-E: stent farmacoactivo de everolimus.

RESULTADOS

Tabla 10. Características de la angiografía coronaria cuantitativa del estudio RIBS VI

	DVB (n=141)	BF-P (n=249)	SF-E (n=249)	Valor p
Características cualitativas				
Mehran I vs II-III-IV	70(50),71(50)	135(54), 114(46)	133(53),116 (47)	0,67
Lesiones B2-C	63 (45)	117 (49)	120 (51)	0,80
Reestenosis del borde	25 (18)	42 (17)	46 (19)	0,89
Datos cuantitativos				
Antes del procedimiento	(N=141)	(N=249)	(N=249)	
Diámetro de referencia del vaso (mm)	2,69±0,4	2,61±0,5	2,66±0,5	0,29
Diámetro luminal mínimo (mm)	0,93±0,4	0,88±0,4	0,82±0,4	0,03
Estenosis (% diámetro luminal)	64±18	66±16	69±15	0,008
Longitud de la lesión (mm)	11,9±5,8	11,7±6,5	11,9±6,0	0,89
Lesiones difusas (>10 mm)	79 (56)	116 (47)	130 (53)	0,18
Después del procedimiento (En el segmento)	(N= 141)	(N= 249)	(N= 249)	
Diámetro de referencia del vaso (mm)	2,65±0,4	2,62±0,6	2,60±0,5	0,63
Diámetro luminal mínimo (mm)	2,10±0,4	2,12±0,4	2,28±0,5	<0,001
Estenosis (% diámetro luminal)	20±9	18±11	12±10	<0,001
Ganancia aguda (mm)	1,16±0,5	1,24±0,5	1,47±0,5	<0,001
Después del procedimiento (En la lesión)	(N= 141)	(N= 249)	(N= 249)	
Diámetro de referencia del vaso (mm)	2,72±0,4	2,66±0,5	2,72±0,5	0,28
Diámetro luminal mínimo (mm)	2,20±0,4	2,20±0,4	2,49±0,5	<0,001
Estenosis (% diámetro luminal)	19±9	17±10	8±12	<0,001
Ganancia aguda (mm)	1,27±0,5	1,31±0,5	1,68±0,5	<0,001
Seguimiento (En el segmento)	(N=134)	(N=223)	(N=219)	
Diámetro de referencia del vaso (mm)	2,65±0,4	2,64±0,5	2,69±0,5	0,51
Diámetro luminal mínimo (mm)	1,87±0,5	1,88±0,6	2,16±0,7	<0,001
Estenosis (% diámetro luminal)	29±17	28±22	19±21	<0,001
Reestenosis binaria	15 (11)	35 (16)	19 (9)	0,07
Pérdida tardía (mm) (media / mediana)	0,23±0,4/ 0,15 (0,008 a 0,32)	0,24±0,6 / 0,10 (-0,16 a 0,50)	0,12±0,6 / 0,03 (-0,20 a 0,29)	0,04 / 0,004
Índice de pérdida (media / mediana)	0,19±0,6/ 0,12 (0,004 a 0,30)	0,16±0,6 / 0,09 (-0,14 a 0,38)	0,02±0,6 / 0,24(-0,14 a 0,18)	0,013 / <0,001
Ganancia neta (mm)	1,10±1,9	1,00±0,7	1,33±0,7	0,009
Seguimiento (En la lesión)	(N=134)	(N=223)	(N=219)	
Diámetro de referencia del vaso (mm)	2,68±0,4	2,68±0,5	2,78±0,5	0,08
Diámetro luminal mínimo (mm)	1,94±0,5	1,94±0,6	2,30±0,7	<0,001
Estenosis (% diámetro luminal)	27±17	27±22	17±21	<0,001
Reestenosis binaria	11 (8)	33 (15)	17 (8)	0,03

Los valores se expresan como media±desviación standard, n (%) o mediana (rango).

DVB: dispositivo vascular bioabsorbible; BF-P: balón farmacoactivo de paclitaxel; SF-E: stent farmacoactivo de everolimus.

Lo que podemos observar con los datos presentados en la **Tabla 10** es que los resultados de la angiografía cuantitativa antes del procedimiento son bastante consistentes y similares en los 3 grupos de análisis. Las lesiones son similares en cuanto a longitud de la lesión, así como el diámetro de referencia del vaso (**Figura 18**). Sólo observamos una mayor severidad en porcentaje del diámetro de estenosis en el grupo de stent farmacoactivo.

Inmediatamente después del tratamiento de la reestenosis, los resultados del procedimiento en el subgrupo de DVB fueron muy similares a los observados en el subgrupo del balón farmacoactivo, pero significativamente peores a los resultados del subgrupo de stent farmacoactivo, tanto en los análisis realizados en la zona de la lesión como en todo el segmento. Esto se debía fundamentalmente a una mayor ganancia aguda en el grupo de stent farmacoactivo ($1,47 \pm 0,5$ en el segmento; $1,68 \pm 0,5$ en la lesión) frente a la obtenida en el grupo de DVB ($1,16 \pm 0,5$ en el segmento; $1,27 \pm 0,5$ en la lesión) o de balón farmacoactivo ($1,24 \pm 0,5$ en el segmento; $1,31 \pm 0,5$ en la lesión) (**Figura 19**). Debido a una mayor ganancia aguda, el diámetro luminal mínimo después del procedimiento también fue significativamente mayor en el subgrupo de stent farmacoactivo frente al resto.

Se consiguió realizar el seguimiento angiográfico programado por protocolo a 134 pacientes (95% del total de los pacientes posibles), similar a los estudios RIBS IV y RIBS V (90% en el subgrupo de balón farmacoactivo y 89% en el subgrupo de stent farmacoactivo).

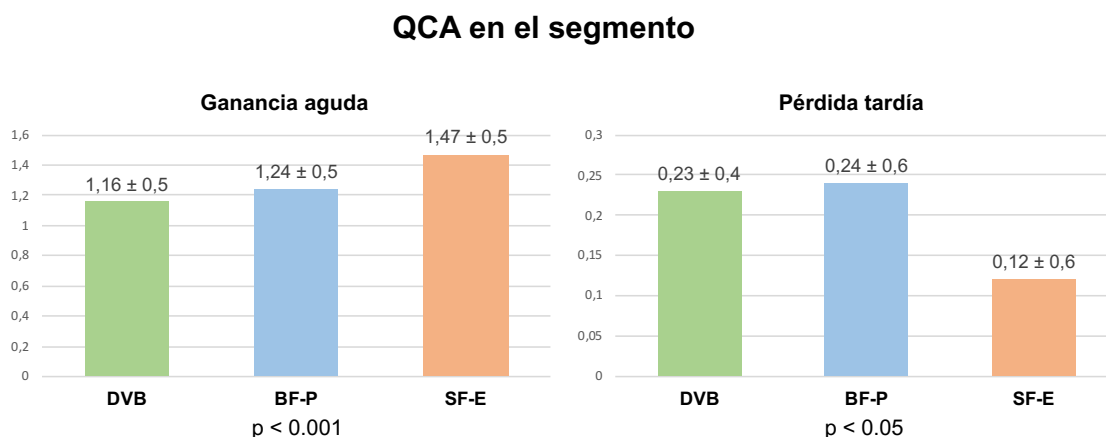


Figura 19. Medidas de angiografía coronaria cuantitativa: ganancia aguda y pérdida tardía en el segmento. Estudio RIBS VI

DVB: dispositivo vascular bioabsorbible; BF-P: balón farmacoactivo de paclitaxel; SF-E: stent farmacoactivo de everolimus

Tras el implante de un DVB en pacientes con reestenosis, el diámetro luminal mínimo durante el seguimiento en el análisis del segmento tratado (objetivo primario angiográfico del estudio) fue de $1,87 \pm 0,5$ mm. Este resultado fue similar al obtenido en el subgrupo de pacientes con balón farmacoactivo ($1,88 \pm 0,6$ mm). Sin embargo, el subgrupo de stent farmacoactivo, presentó en el seguimiento un diámetro luminal mínimo significativamente superior ($2,16 \pm 0,7$ mm) (**Figura 20**). Es muy interesante observar que otros datos de seguimiento angiográfico tardíos en el subgrupo de pacientes con DVB y balón farmacoactivo son muy similares y significativamente inferiores con respecto al subgrupo de pacientes tratados con stent farmacoactivo. Así, la pérdida luminal tardía fue de $0,23 \pm 0,4$ mm en el DVB, de $0,24 \pm 0,6$ en el balón farmacoactivo y de $0,12 \pm 0,6$ en el stent farmacoactivo (**Figura 19**). Por otro lado, la reestenosis binaria en el subgrupo de DVB fue del 11%, del 16% en el balón farmacoactivo y del 9% en el stent farmacoactivo. En resumen, los resultados angiográficos tardíos en el subgrupo de stent farmacoactivo (incluyendo diámetro luminal mínimo,

porcentaje de diámetro luminal, pérdida luminal tardía y reestenosis binaria) fueron significativamente mejores que los obtenidos en los subgrupos de DVB y balón farmacactivo (**Figura 21**).

Además, se realizó un ajuste para atender a las diferencias existentes en las características basales y también por los centros participantes. Tras este ajuste, el diámetro luminal mínimo en el segmento durante el seguimiento en el subgrupo de stent farmacactivo continuaba siendo significativamente mayor que el observado tras el implante de DVB (diferencia media absoluta ajustada, 0,32 mm; IC 95%: 0,11 a 0,46; $p < 0,0001$) mientras que los resultados de los DVB y del balón farmacactivo se mantuvieron similares (diferencia media absoluta ajustada, 0,09 mm; IC 95%: -0,07 a 0,24; $p = 0,28$).

QCA: Diámetro luminal mínimo en el seguimiento

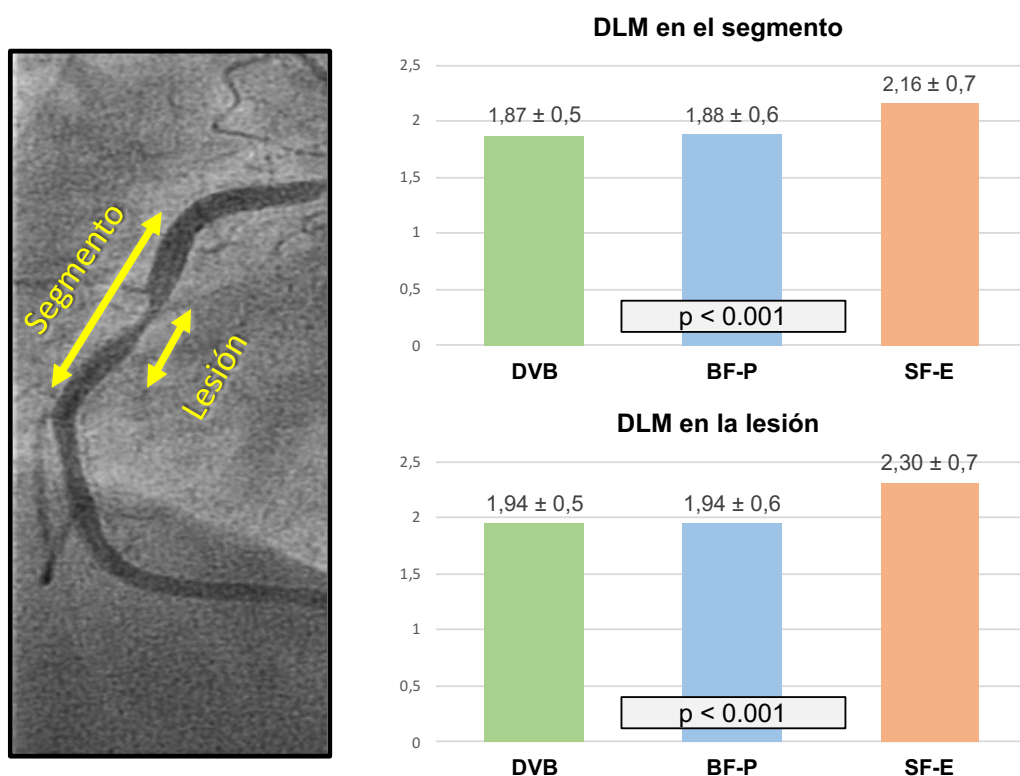


Figura 20. Medidas de angiografía coronaria cuantitativa. Diámetro luminal mínimo en el seguimiento. Estudio RIBS VI

DVB: dispositivo vascular bioabsorbible; BF-P: balón farmacactivo de paclitaxel; SF-E: stent farmacactivo de everolimus

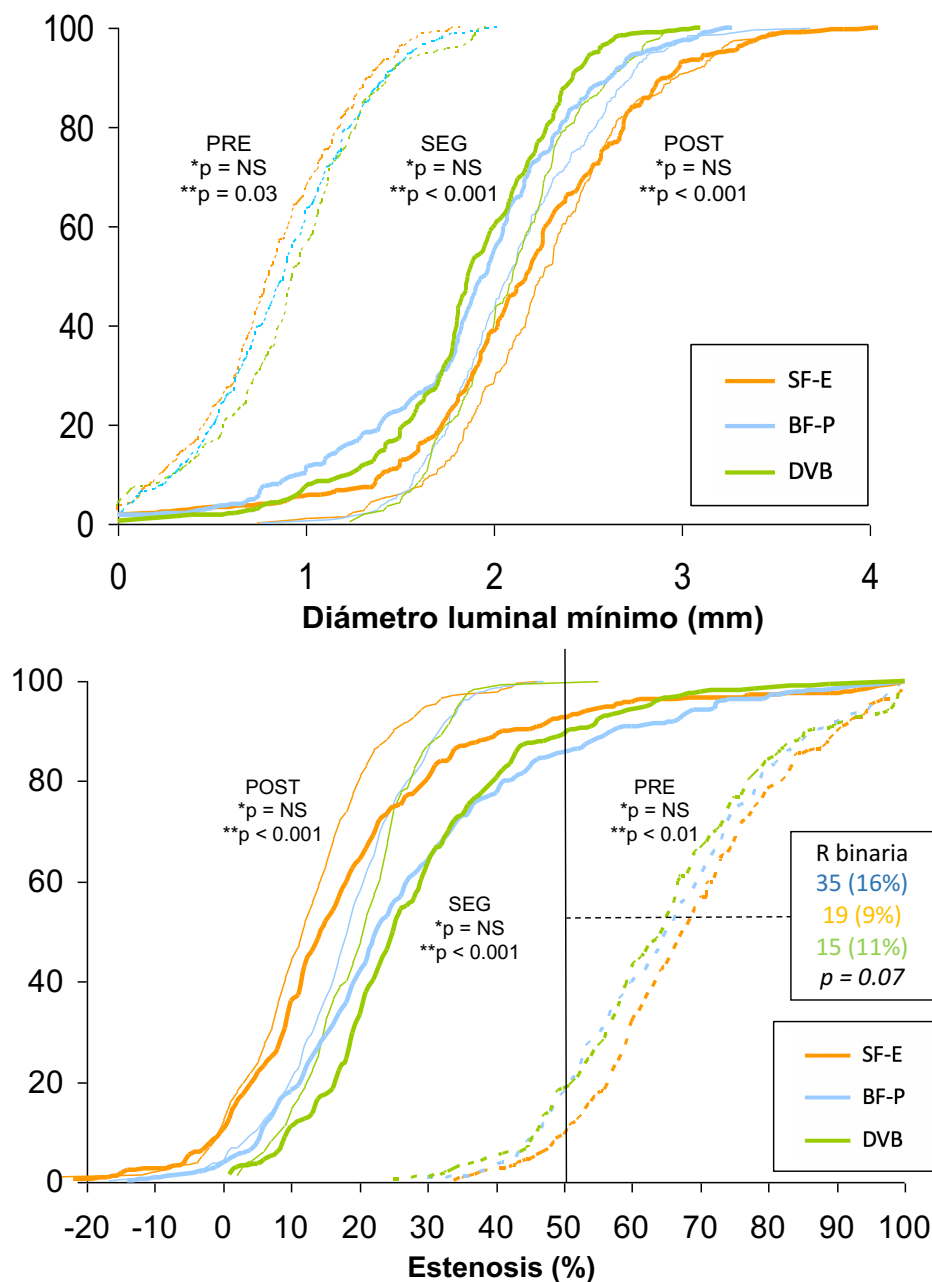


Figura 21. Curvas de distribución de frecuencias acumuladas del diámetro luminal mínimo y el porcentaje de la estenosis en pacientes tratados con DVB (azul), BF-P (verde) y SF-E (naranja). Estudio RIBS VI

*Comparación entre DVB y balón farmacoactivo de paclitaxel (BF-P). **Comparación entre DVB y stent farmacoactivo de everolimus (SF-E). PRE=basal (líneas discontinuas). POST=tras la intervención (líneas continuas finas). SEG= seguimiento angiográfico (líneas continuas gruesas). R binaria = reestenosis binaria

Se comparó el objetivo angiográfico primario (presentado como diferencias absolutas en el diámetro luminal mínimo en el segmento durante el

RESULTADOS

seguimiento) en los diferentes subgrupos relevantes de pacientes preespecificados por protocolo. Los resultados fueron uniformes y consistentes en todos los grupos. La única interacción significativa que se encontró fue en relación al stent reestenoso (reestenosis de stent farmacoactivo vs convencional) entre los pacientes tratados con DVB vs stent farmacoactivo (p para la interacción=0.027) (**Figura 22**).

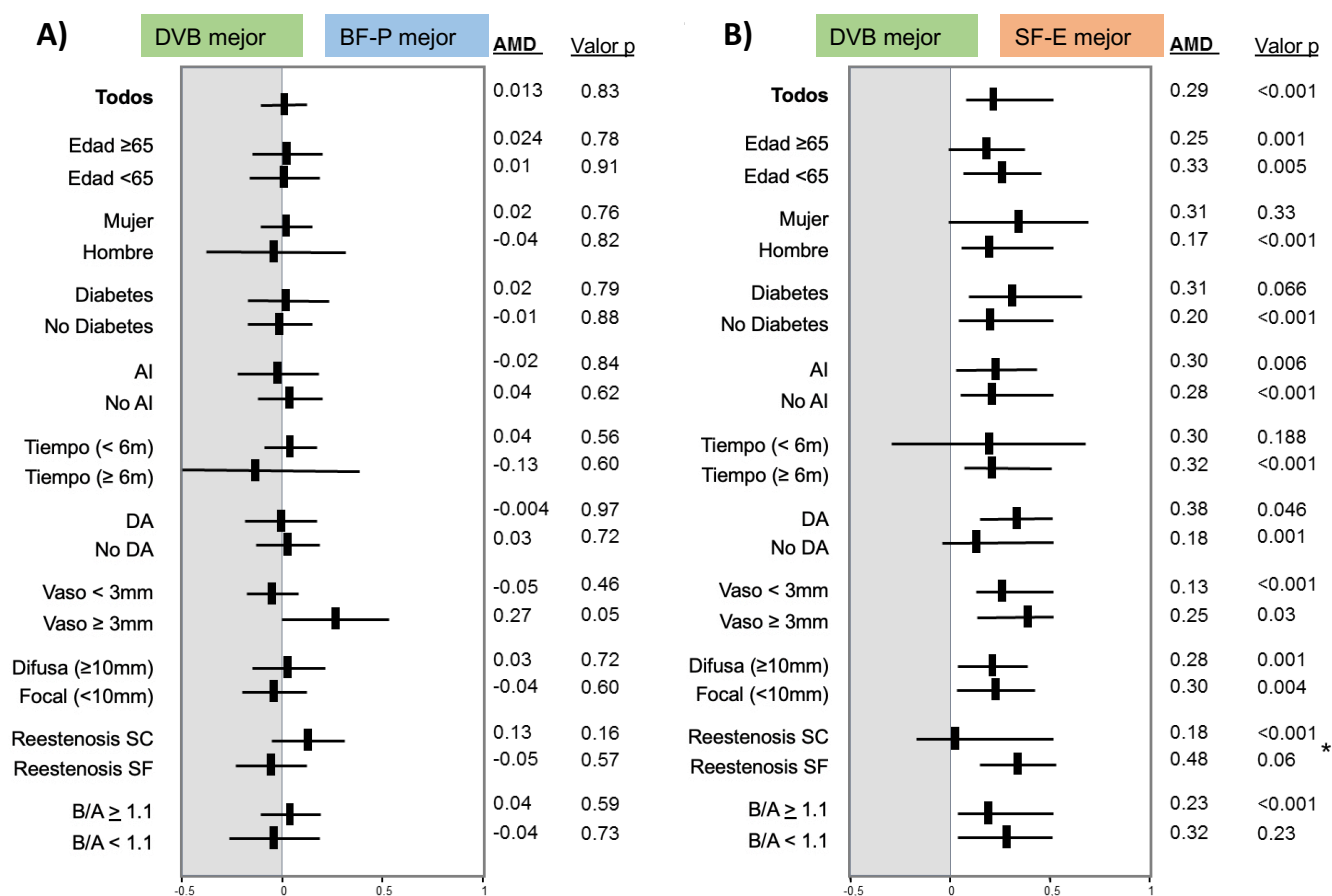


Figura 22. Diferencia media absoluta en el diámetro luminal mínimo en el seguimiento de acuerdo a 10 variables preespecificadas en el estudio RIBS VI.

Se exponen los pacientes tratados con DVB vs balón farmacoactivo de paclitaxel (BF-P) **(A)** y DVB vs stent farmacoactivo de everolimus (SF-E) **(B)**. AI: angina inestable; DA: descendente anterior; SC: stent convencional; SF: stent farmacoactivo; B/A: ratio balón tamaño arteria

6.1.3 Resultados clínicos

Se obtuvo un seguimiento clínico a los 9 meses y al año de seguimiento de todos los pacientes (100%) con reestenosis de stent tratadas con DVB en el estudio RIBS VI. Los eventos clínicos se exponen en la **Tabla 11**. Durante el seguimiento, no murió ningún paciente, 4 (2,8%) sufrieron un infarto de miocardio y 16 (11,3%) requirieron una nueva revascularización de la lesión diana (**Figura 23**). Es importante tener en cuenta que todos los pacientes que necesitaron una nueva revascularización, presentaban angina o disponían de una prueba de detección de isquemia positiva. Un paciente, suspendió por decisión propia el tratamiento con doble antiagregación tras 3 meses del intervencionismo y sufrió un infarto anterior extenso secundario a una trombosis definitiva del DVB.

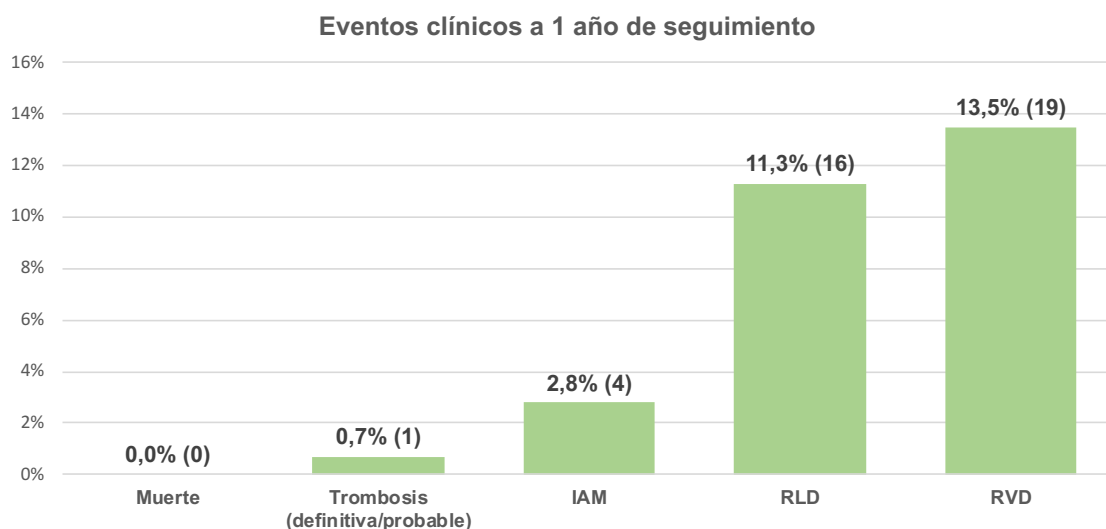


Figura 23. Eventos clínicos a 1 año de los pacientes tratados con DVB del estudio RIBS VI.

IAM: infarto de miocardio; RLD: revascularización de la lesión diana; RVD: revascularización del vaso diana

Se realizó estudio mediante curvas de supervivencia Kaplan-Meier. En el objetivo clínico primario combinado de muerte cardiaca, infarto de miocardio y

RESULTADOS

revascularización de la lesión diana, se observó una supervivencia libre de eventos del 87% de los pacientes (**Figura 24**).

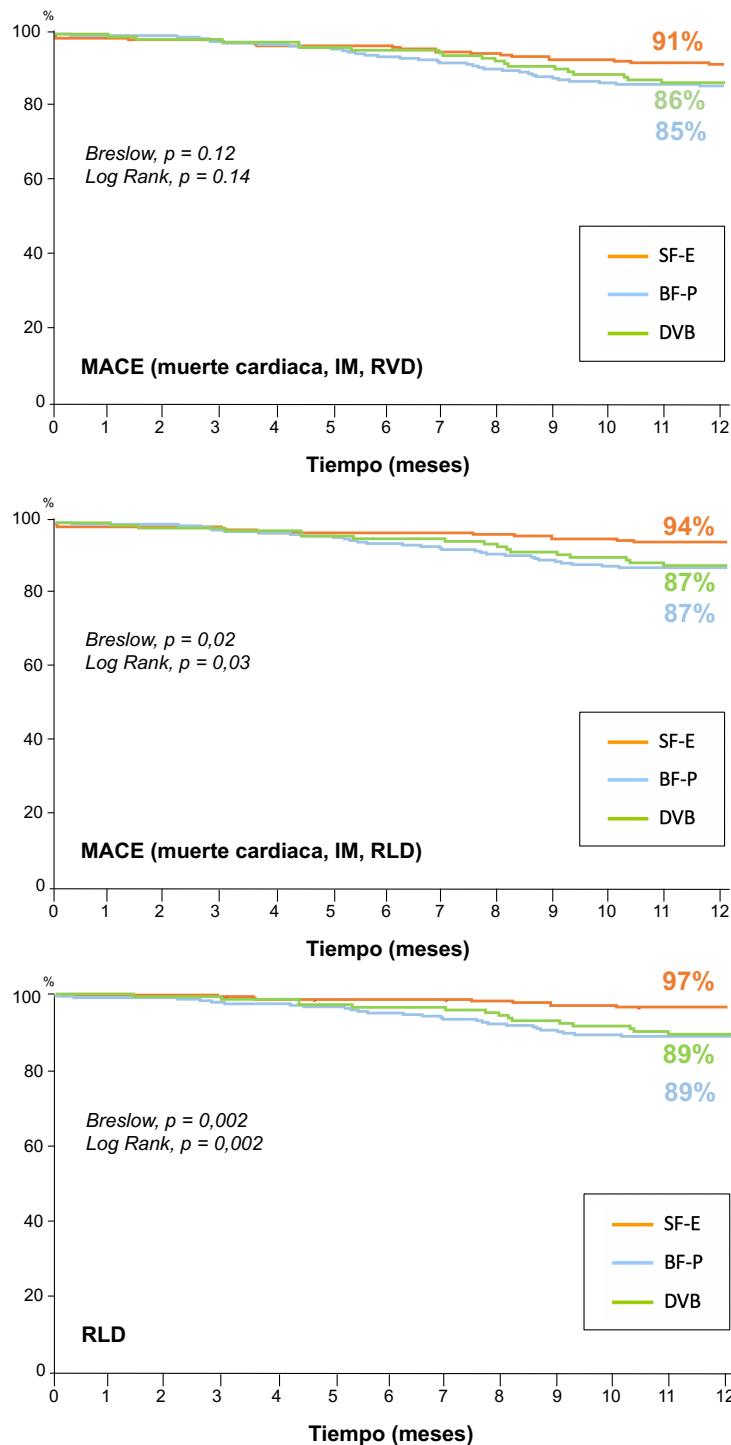


Figura 24. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de eventos clínicos mayores de los pacientes del estudio RIBS VI.

MACE=eventos adversos cardiacos mayores; IM=infarto de miocardio;
RVD=revascularización del vaso diana; RLD=revascularización de la lesión diana

RESULTADOS

Tabla 11. Eventos adversos clínicos mayores del estudio RIBS VI

	DVB (n=141)	BF-P (n=249)	SF-E (n=249)	BF-P versus DVB		SF-E versus DVB	
				Valor p	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)
Eventos hospitalarios							
Muerte	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1,00	-	-	-
Muerte cardiaca	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1,00	-	-	-
Infarto de miocardio	1 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,0)	1,00	1,08 (0,22-5,4)	0,43	0,77 (0,53-1,10)
Revascularización lesión diana	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
Revascularización vaso diana	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
Combinado MACE (RLD)	1 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,0)	1,00	1,08 (0,22-5,4)	0,43	0,77 (0,53-1,10)
Combinado MACE (RVD)	1 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,0)	1,00	1,08 (0,22-5,4)	0,43	0,77 (0,53-1,10)
Combinado MAE (RVD)	1 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,0)	1,00	1,08 (0,22-5,4)	0,43	0,77 (0,53-1,10)
Eventos a los 9 meses							
Muerte	0 (0)	6 (2,4)	3 (1,2)	0,29	-	0,45	-
Muerte cardiaca	0 (0)	2 (0,8)	1 (0,4)	0,67	-	0,39	-
Infarto de miocardio	4 (2,8)	7 (2,8)	6 (2,4)	0,99	1,00 (0,29-3,42)	0,81	0,85 (0,24-3,02)
Revascularización lesión diana	11 (7,8)	23 (9,2)	7 (2,8)	0,62	1,19 (0,58-2,46)	0,03	0,35 (0,14-0,91)
Revascularización vaso diana	13 (9,2)	26 (10,4)	13 (5,2)	0,66	1,16 (0,60-2,26)	0,14	0,56 (0,26-1,21)
Combinado MACE (RLD)	13 (9,2)	28 (11,2)	13 (5,2)	0,51	1,25 (0,65-2,41)	0,15	0,56 (0,26-1,21)
Combinado MACE (RVD)	14 (9,9)	31 (12,4)	19 (7,6)	0,43	1,28 (0,68-2,41)	0,45	0,77 (0,39-1,53)
Combinado MAE (RVD)	14 (9,9)	35 (14,1)	21 (8,4)	0,23	1,45 (0,78-2,69)	0,64	0,85 (0,43-1,67)
Eventos a 1 año							
Muerte	0 (0)	7 (2,8)	4 (1,6)	0,25	-	0,39	-
Muerte cardiaca	0 (0)	3 (1,2)	2 (0,8)	0,46	-	0,19	-
Infarto de miocardio	4 (2,8)	8 (3,2)	6 (2,4)	0,84	1,14 (0,34-3,77)	0,85	0,85 (0,24-3,01)
Revascularización lesión diana	16 (11,3)	26 (10,4)	8 (3,2)	0,86	0,95 (0,51-1,77)	0,002	0,27 (0,12-0,64)
Revascularización vaso diana	19 (13,5)	31 (12,4)	15 (6,0)	0,85	0,95 (0,53-1,67)	0,02	0,44 (0,22-0,87)
Combinado MACE (RLD)	18 (12,8)	32 (12,9)	15 (6,0)	0,92	1,03 (0,58-1,83)	0,03	0,46 (0,23-0,92)
Combinado MACE (RVD)	20 (14,2)	36 (14,5)	22 (8,8)	0,88	1,00 (0,60-1,80)	0,12	0,62 (0,34-1,13)
Combinado MAE (RVD)	20 (14,2)	40 (16,1)	24 (9,6)	0,59	1,16 (0,68-1,98)	0,19	0,67 (0,37-1,22)

Los valores se expresan en n (%). Los pacientes con más de 1 evento se contabilizan sólo una vez para el objetivo combinado clínico, aunque cada evento se expone por separado en la categoría correspondiente. Valores de p del análisis de Cox. Casillas vacías=indefinibles. IC=intervalo de confianza; OR=odds ratio; RLD=revascularización de la lesión diana; RVD=revascularización del vaso diana; MACE=eventos adversos cariacos mayores (muerte cardiaca, infarto de miocardio, revascularización del vaso diana); MAE=eventos adversos mayores (muerte, infarto de miocardio, revascularización del vaso diana)

Se compararon los datos de los eventos clínicos con los subgrupos de pacientes tratados con balón farmacoactivo y stent farmacoactivo (**Tabla 11**).

Los resultados clínicos del DVB fueron similares a aquellos obtenidos en los pacientes con balón farmacoactivo. Sin embargo, el stent farmacoactivo consigue mejores resultados clínicos que aquellos obtenidos por el DVB o por el balón farmacoactivo (**Figura 24**). Los mejores resultados en el subgrupo de pacientes con SF-E se deben fundamentalmente a una reducción en la necesidad de revascularización de la lesión diana.

Es importante destacar, que tras ajustar por las diferentes características clínicas basales, la necesidad de revascularización de la lesión diana (HR ajustado: 0,24; IC 95% 0,09 a 0,66; $p=0,006$), la revascularización del vaso diana (HR ajustado 0,38; IC 95% 0,17 a 0,83; $p=0,015$), y el objetivo combinado clínico (muerte cardiaca, infarto de miocardio y necesidad de revascularización de la lesión diana) (HR ajustado 0,43; IC 95% 0,19 a 0,93; $p=0,03$), fueron significativamente menores con el stent farmacoactivo en comparación con el DVB. Sin embargo, tras el ajuste por las posibles variables confusoras no se observaron diferencias en estas mismas variables entre el DVB y el balón farmacoactivo (revascularización de la lesión diana [HR ajustado 0,62; IC 95% 0,29 a 1,32; $p=0,22$]; revascularización del vaso diana [HR ajustado 0,66; IC 95% 0,33 a 1,30; $p=0,23$]; y combinado clínico de muerte cardiaca, infarto de miocardio y revascularización de la lesión diana [HR ajustado 0,71; IC 95% 0,36 a 1,40; $p=0,32$]).

6.2 Estudio RIBS VI scoring

Se incluyeron un total de 79 pacientes con reestenosis de stent tratadas con DVB en 13 centros universitarios españoles, desde febrero de 2016 hasta septiembre de 2017. Se compararon los resultados en función del tipo de predilatación realizada: balón convencional o balón de corte (**Adenda 10.4**).

6.2.1 Características basales clínicas, angiográficas y del procedimiento

En la **Tabla 12** se presentan las características clínicas de todos los pacientes del estudio, separándose por predilatación con balón convencional (CO-DVB) o con balón de corte (BC-DVB).

Todas las características de ambos grupos de pacientes estaban bien balanceadas, excepto la frecuencia de mujeres que era significativamente mayor en el grupo de BC-DVB (18% vs 8%, $p=0,03$). La edad media de todos los pacientes fue de 65 ± 10 años, sin diferencias en función del tipo de predilatación.

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue elevada, incluyendo la diabetes que estaba presente en casi la mitad de los pacientes (49%) sin diferencias nuevamente entre los grupos (51% CO-DVB vs 46% BC-DVB). El 77% de los pacientes eran hipertensos y un 80% dislipémicos.

La presentación clínica fue similar en ambos grupos, sin diferencias entre ellos. En el caso del grupo CO-DVB fue algo más frecuente la presentación como angina estable mientras que en el grupo BC-DVB algo mayor la angina inestable (nuevamente sin diferencias). Hasta un 61% de los pacientes tenían antecedente de haber presentado un infarto previo mientras que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo estaba conservada ($56\pm 10\%$).

Tabla 12. Características basales clínicas del estudio RIBS VI scoring

Variables	CO-DVB (n=112)	BC-DVB (n=108)	Todos (n=220)	Valor p
Edad (años)	65±10	65±10	65±10	0,68
Mujeres	9 (8)	19 (18)	28 (13)	0,44
Factores de riesgo cardiovascular				
Diabetes mellitus	57 (51)	50 (46)	107 (49)	0,49
Insulino-dependiente	17 (15)	19 (18)	36 (16)	0,63
Dislipemia	93 (83)	82 (76)	175 (80)	0,19
Hipertensión	82 (73)	88 (82)	170 (77)	0,14
Fumador	41 (37)	32 (30)	73 (33)	0,27
Características clínicas				
Angina inestable	54 (48)	55 (51)	109 (49)	0,69
Angina estable/isquemia	58 (52)	53 (49)	111 (51)	
Infarto miocardio previo	69 (62)	64 (59)	133 (61)	0,72
Cirugía previa	10 (9)	7 (7)	17(8)	0,50
>1 intervención lesión	18 (16)	10 (9)	28 (13)	0,13
Tiempo reestenosis (días)	2040 (446-4163)	1308 (363-3650)	1771 (391-3729)	0,21
FEVI (%)	56±10	57±10	56±10	0,48

Los valores se expresan como media±desviación standard, n (%) o mediana (rango).
CO-DVB: predilatación con balón convencional; BC-DVB: predilatación caon balón de corte.

La mediana de tiempo desde el último tratamiento hasta la reestenosis incluida en el estudio fue de 1771 [391-3729] días sin diferencias entre los grupos de tratamiento.

Tabla 13. Características basales angiográficas y del procedimiento del estudio RIBS VI scoring

Variables	CO-DVB (n=112)	BC-DVB (n=108)	Todos (n=220)	Valor p
Arteria objetivo				
Descendente anterior	46 (41)	49 (45)	95 (43)	0,75
Circunfleja	24 (21)	17 (16)	41 (19)	
Coronaria derecha	36 (32)	38 (35)	74 (34)	
Injerto safena	2 (2)	2 (2)	4 (2)	
Tipo de stent previo				
SC	54 (48)	36 (33)	90 (41)	0,03
SF	53 (48)	67 (62)	121 (55)	
Características del procedimiento				
Longitud stent previo (mm)	19±7	22±10	20±8	0,006
Longitud dispositivo tto (mm)	23±11	22±11	23±11	0,89
Presión max. (atm)	20±4	19±4	29±4	0,03
Tiempo inflado, seg	68±52	66±47	67±50	0,70
BC <i>Angiosculpt</i>	-	43 (40)	43 (20)	-
Otro tipo BC	-	65 (60)	65 (30)	-
Ratio balón/arteria	1,20±0,2	1,23±0,2	1,20±0,2	0,92
Éxito angiográfico	112 (100)	108 (100)	220 (100)	1

Los valores se expresan como media±desviación standard, n (%) o mediana (rango).
CO-DVB: balón convencional; BC-DVB: balón de corte; BC: balón de corte

En cuanto a las características angiográficas y del procedimiento los datos se resumen en la **Tabla 13**. El vaso más frecuentemente afectado fue la arteria descendente anterior, en un 43% de los casos, seguido de la arteria coronaria derecha. La reestenosis de stents farmacoactivos fue del 55% del total, siendo

significativamente mayor en el grupo de balón de corte (BC-DVB 62% vs CO-DVB 48%). La media de la longitud de los stents que sufrieron una reestenosis fue de 20 ± 8 mm con un diámetro de $3\pm 0,4$ mm.

En el grupo BC-DVB se realizó una predilatación con balón de corte en el 100% de los casos, dado que era obligatorio por protocolo. Todas las características del procedimiento fueron similares excepto que en el grupo de CO-DVB se utilizaron presiones máximas en la dilatación más elevadas que en el grupo de BC-DVB (20 ± 4 vs 19 ± 4 ; $p=0,03$).

Se consiguió un correcto implante del DVB en el 100% de los casos; siendo la longitud media del dispositivo de 19 ± 6 mm y el diámetro de $3\pm 0,3$ mm. Se realizó postdilatación en un 67% de los casos, a pesar de que se recomendada específicamente en el protocolo.

6.2.2 Resultados de la angiografía coronaria cuantitativa

Las características angiográficas cualitativas y los resultados del análisis cuantitativo de todos los pacientes se resumen en la **Tabla 14**.

En cuanto a la evaluación cualitativa, no se observaron diferencias en ambos grupos. Una alta proporción de las lesiones eran difusas (57%) según la clasificación Mehran (**Figura 1**) y complejas B2-C (45%) de acuerdo a la clasificación de la ACC/AHA (**Tabla 1**). La presencia de reestenosis de borde se presentó en un 16% de los pacientes, sin diferencias entre los grupos.

Antes del procedimiento, los grupos están bien balanceados en cuanto a las características cuantitativas tanto en el análisis por lesión como en el segmento, siendo las lesiones similares en cuanto a la longitud, al diámetro luminal mínimo y al porcentaje de estenosis (**Figura 25**).

RESULTADOS

Tabla 14. Características de la angiografía coronaria cuantitativa del estudio RIBS VI scoring

	CO-DVB (n=112)	BC-DVB(n=108)	Todos (n=220)	Valor p
Características cualitativas				
Mehran I vs II-III-IV	49(44),63 (56)	45(42), 63 (58)	94 (43),126 (57)	0,76
Lesiones B2-C	50 (46)	49 (45)	99 (45)	0,91
Reestenosis del borde	21 (19)	15 (14)	36 (16)	0,33
Datos cuantitativos				
Antes del procedimiento	(N=110)	(N=108)	(N=218)	
Diámetro de referencia del vaso (mm)	2,68±0,4	2,71±0,4	2,69±0,4	0,67
Diámetro luminal mínimo (mm)	0,93±0,4	0,89±0,4	0,91±0,4	0,58
Estenosis (% diámetro luminal)	65±16	67±15	66±15	0,49
Longitud de la lesión (mm)	11,8±5,8	12,2±7,1	12,0±6,5	0,70
Lesiones difusas (>10 mm)	63 (56)	63 (58)	126 (57)	0,76
Después del procedimiento (En el segmento)	(N= 112)	(N= 108)	(N= 220)	
Diámetro de referencia del vaso (mm)	2,65±0,4	2,69±0,4	2,67±0,4	0,54
Diámetro luminal mínimo (mm)	2,11±0,4	2,09±0,4	2,10±0,4	0,72
Estenosis (% diámetro luminal)	20±8	22±11	21±10	0,17
Ganancia aguda (mm)	1,18±0,5	1,20±0,5	1,19±0,5	0,88
Después del procedimiento (En la lesión)	(N= 112)	(N= 108)	(N= 220)	
Diámetro de referencia del vaso (mm)	2,74±0,4	2,73±0,4	2,74±0,4	0,94
Diámetro luminal mínimo (mm)	2,22±0,4	2,17±0,4	2,19±0,4	0,31
Estenosis (% diámetro luminal)	19±9	21±10	20±10	0,15
Ganancia aguda (mm)	1,28±0,5	1,27±0,5	1,28±0,5	0,87
Seguimiento (En el segmento)	(N=106)	(N=97)	(N=203)	
Diámetro de referencia del vaso (mm)	2,63±0,4	2,71±0,4	2,67±0,4	0,15
Diámetro luminal mínimo (mm)	1,88±0,5	1,90±0,4	1,89±0,5	0,81
Estenosis (% diámetro luminal)	28±17	29±15	29±16	0,56
Reestenosis binaria	9 (8,5)	9 (9,3)	18 (8,9)	0,84
Pérdida tardía (mm) (media / mediana)	0,23±0,4 / 0,16(0,01 a 0,30)	0,22±0,4 / 0,16(-0,007 a 0,32)	0,22±0,4 / 0,16(0,008 a 0,31)	0,76 / 0,99
Índice de pérdida (media / mediana)	0,16±0,6 / 0,12(0,01 a 0,25)	0,21±0,4 / 0,15(-0,006 a 0,33)	0,18±0,5 / 0,13(0,002 a 0,31)	0,56 / 0,65
Ganancia neta (mm)	0,97±0,6	0,98±0,6	0,98±0,6	0,76
Seguimiento (En la lesión)	(N=106)	(N=97)	(N=203)	
Diámetro de referencia del vaso (mm)	2,68±0,4	2,72±0,4	2,70±0,4	0,40
Diámetro luminal mínimo (mm)	1,96±0,5	1,94±0,4	1,95±0,5	0,79
Estenosis (% diámetro luminal)	26±17	28±15	27±16	0,46
Reestenosis binaria	7 (6,6)	7 (7,2)	14 (6,9)	0,86

Los valores se expresan como media±desviación standard, n (%) o mediana (rango)

QCA antes del procedimiento

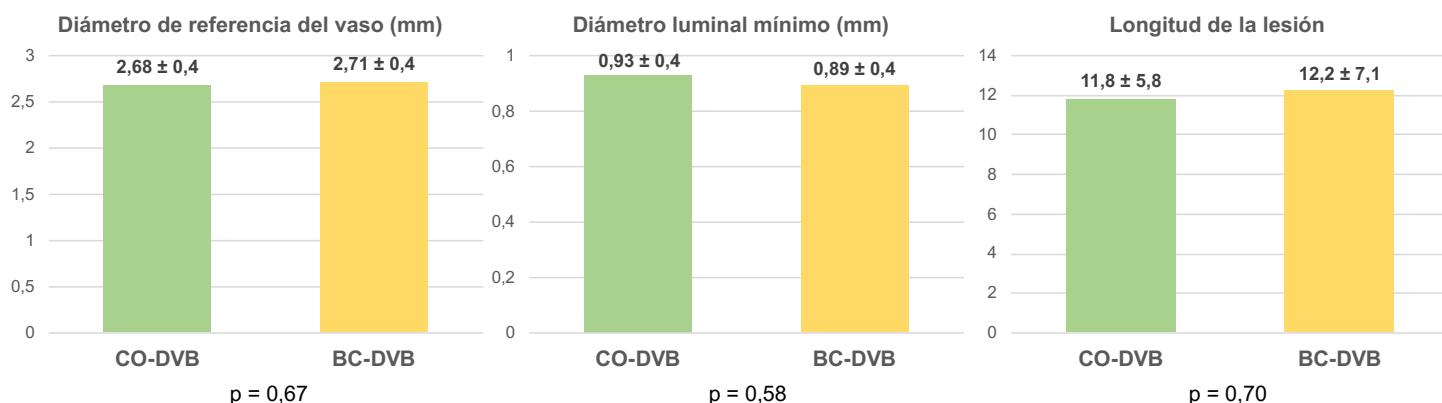


Figura 25. Medidas de angiografía coronaria cuantitativa antes del procedimiento. Estudio RIBS VI scoring

Tras el procedimiento, los resultados angiográficos también fueron similares en los dos grupos tanto en el análisis en la lesión como en el segmento.

Se obtuvo seguimiento angiográfico tardío en 203 pacientes (93% de los pacientes posibles; 106 en el grupo CO-DVB y 97 en el grupo de BC-DVB), con una mediana de seguimiento de 248 días y una media de 248±69 días (siendo similar en ambos grupos). El diámetro luminal mínimo en el segmento durante el seguimiento (objetivo angiográfico primario del estudio) fue similar en el grupo CO-DVB y BC-DVB (1,88±0,5 vs 1,90±0,4 mm; p=0,81; diferencia absoluta 0,016 mm [IC95% -0,11-0,15]) (**Figura 26**). Tras ajustar por las diferentes características basales, los resultados también fueron similares en ambos grupos de tratamiento (diferencia media absoluta ajustada del diámetro luminal mínimo en el segmento 0,015 mm [-0,15-0,18]; p=0,86). Tampoco se observaron diferencias en cuanto al diámetro luminal mínimo en la lesión en ambos grupos.

QCA: Diámetro luminal mínimo en el seguimiento

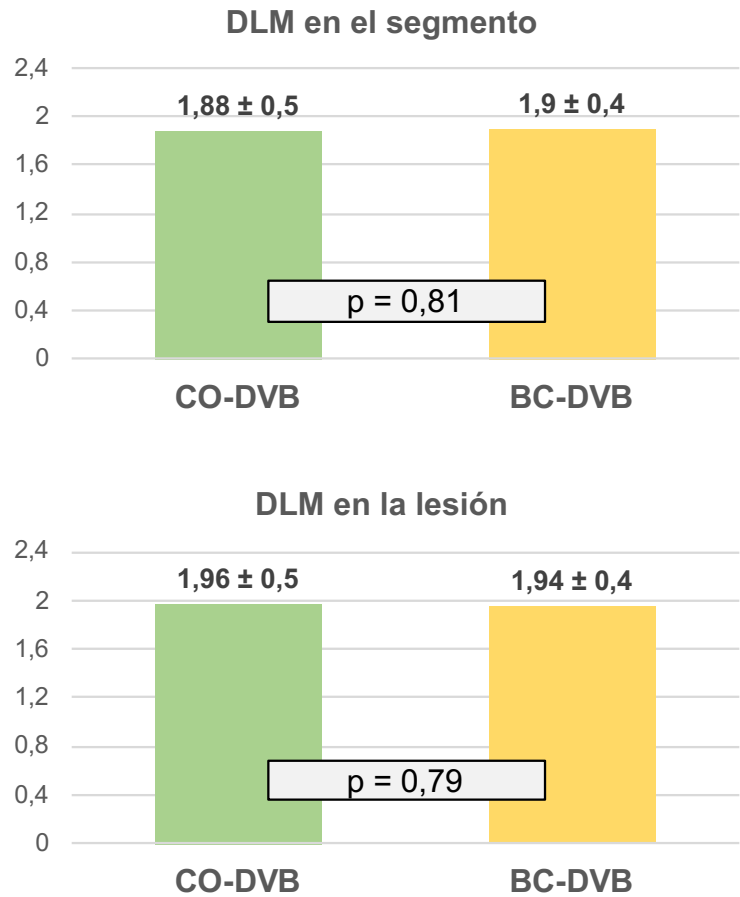
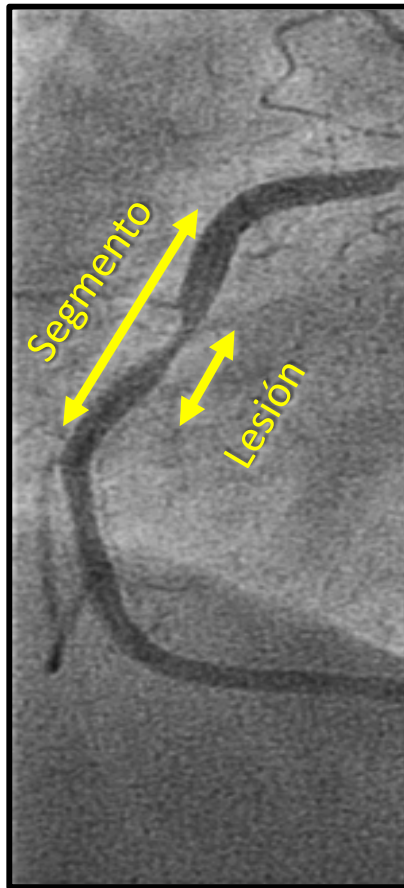


Figura 26. Medidas de angiografía coronaria cuantitativa. Diámetro luminal mínimo en el seguimiento. Estudio RIBS VI scoring

Otros parámetros angiográficos relevantes como el porcentaje del diámetro de estenosis, la pérdida luminal tardía, el índice de pérdida y la ganancia neta fueron igualmente similares en ambos grupos (**Figura 27**). Igualmente, la tasa de reestenosis binaria fue similar tanto en el grupo CO-DVB como en BC-DVB (9 [8,5%] vs 9 [9,3%], p=0,84) (**Figura 28**).

QCA en el segmento

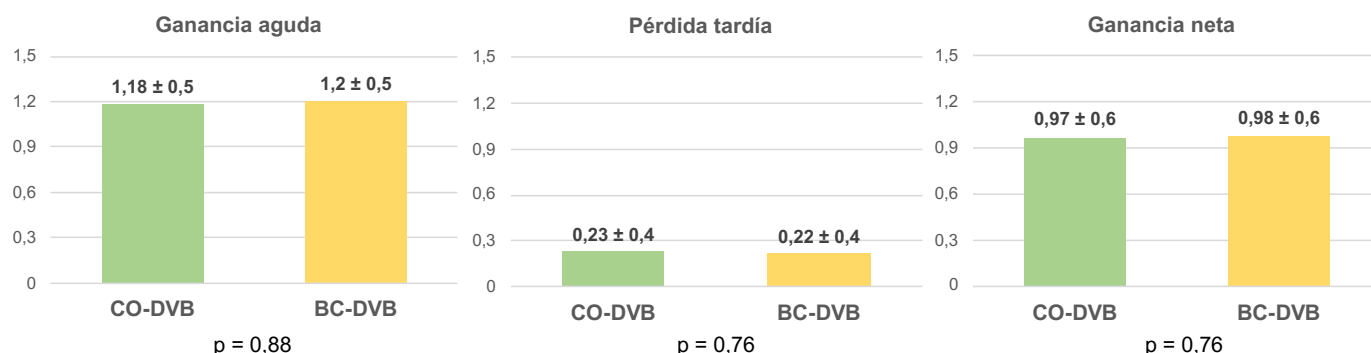


Figura 27. Medidas de angiografía coronaria cuantitativa: ganancia aguda y pérdida tardía en el segmento. Estudio RIBS VI scoring

La **Figura 29** muestra el objetivo primario angiográfico de acuerdo a las 10 variables preespecificadas por protocolo. No se observa interacción significativa del efecto del tratamiento en ninguno de los grupos. Por último, también se tuvieron en cuenta los resultados en función del tipo de balón de corte utilizado (el preespecificado vs cualquier otro) y excluyendo a los pacientes tratados electivamente con BC en el estudio RIBS VI; de nuevo sin observarse diferencias significativas entre ambas estrategias.

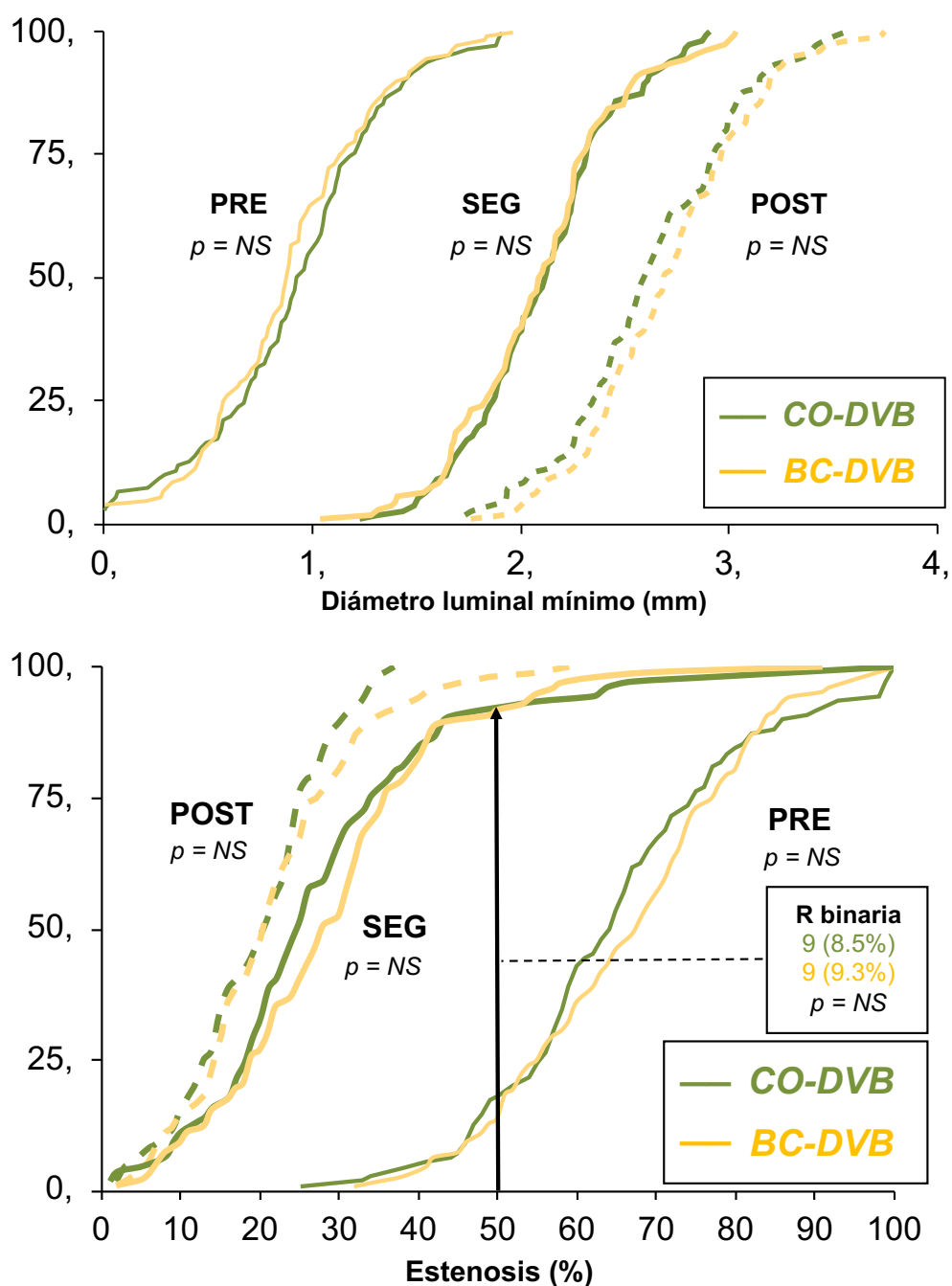


Figura 28. Curvas de distribución de frecuencias acumuladas del diámetro luminal mínimo y el porcentaje de la estenosis en pacientes tratados con DVB previa predilatación con balón convencional (CO-DVB) o balón de corte (BC-DVB). Estudio RIBS VI scoring

PRE=basal (líneas continuas finas). POST=tras la intervención (líneas discontinuas). SEG= seguimiento angiográfico (líneas continuas gruesas). R binaria= reestenosis binaria

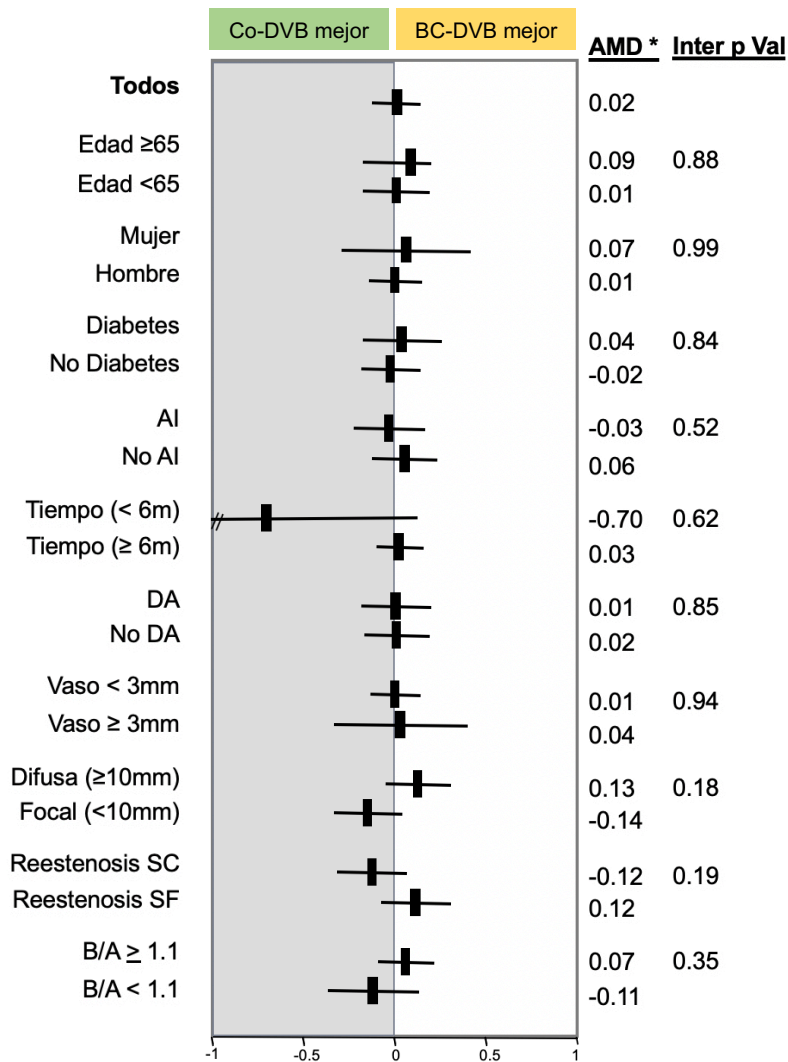


Figura 29. Diferencia media absoluta en el diámetro luminal mínimo en el seguimiento de acuerdo a 10 variables preespecificadas en el estudio RIBS VI scoring

6.2.3 Resultados clínicos

Se obtuvo seguimiento clínico a 1 año de todos los pacientes (n=220, 100%) incluidos en el estudio RIBS VI scoring. En la **Tabla 15** se presentan los datos clínicos durante su estancia en el hospital, a los 9 meses y a 1 año de seguimiento.

RESULTADOS

Tabla 15. Eventos adversos clínicos mayores del estudio RIBS VI scoring

	CO-DVB (n=112)	BC-DVB (n=108)	Todos (n=220)	Valor p	RR (IC 95%)
Eventos hospitalarios					
Muerte	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
Muerte cardiaca	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
Infarto de miocardio	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,5)	-	-
Revascularización lesión diana	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
Revascularización vaso diana	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
Combinado MACE (RLD)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,5)	-	-
Combinado MACE (RVD)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,5)	-	-
Combinado MAE (RLD)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,5)	-	-
Combinado MAE (RVD)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,5)	-	-
Eventos a los 9 meses					
Muerte	0 (0)	3 (2,8)	3 (1,4)	0,37	-
Muerte cardiaca	0 (0)	2 (1,9)	2 (0,9)	0,47	-
Infarto de miocardio	4 (3,6)	1 (0,9)	5 (2,3)	0,22	3,92 (0,44-35,08)
Revascularización lesión diana	8 (7,1)	8 (7,4)	16 (7,3)	0,94	0,97 (0,36-2,57)
Revascularización vaso diana	10 (8,9)	9 (8,3)	19 (8,6)	0,86	1,08 (0,44-2,67)
Combinado MACE (RLD)	10 (8,9)	10 (9,3)	20 (9,1)	0,97	0,99 (0,41-2,37)
Combinado MACE (RVD)	11 (9,8)	11 (10,2)	22 (10,0)	0,97	0,99 (0,43-2,27)
Combinado MAE (RLD)	10 (8,9)	11 (10,2)	21 (9,5)	0,82	0,90 (0,32-2,28)
Combinado MAE (RVD)	11 (9,8)	12 (11,1)	23 (10,5)	0,81	0,90 (0,40-2,05)
Eventos a 1 año					
Muerte	0 (0)	3 (2,8)	3 (1,4)	0,37	-
Muerte cardiaca	0 (0)	2 (1,9)	2 (0,9)	0,47	-
Infarto de miocardio	4 (3,6)	1 (0,9)	5 (2,3)	0,22	3,92 (0,44-35,08)
Revascularización lesión diana	11 (9,8)	12 (11,1)	23 (10,5)	0,74	0,87 (0,38-1,97)
Revascularización vaso diana	13 (11,6)	14 (13,0)	27 (12,3)	0,76	0,88 (0,42-1,89)
Combinado MACE (RLD)	13 (11,6)	14 (13,0)	27 (12,3)	0,79	0,90 (0,42-1,92)
Combinado MACE (RVD)	14 (12,5)	16 (14,8)	30 (13,6)	0,65	0,85 (0,41-1,74)
Combinado MAE (RLD)	13 (11,6)	15 (13,9)	28 (12,7)	0,85	0,93 (0,41-2,11)
Combinado MAE (RVD)	14 (12,5)	17 (15,7)	31 (14,1)	0,53	0,80 (0,39-1,62)

Los valores se expresan en n (%). Los pacientes con más de 1 evento se contabilizan sólo una vez para el objetivo combinado clínico, aunque cada evento se expone por separado en la categoría correspondiente. Valores de p del análisis de Cox. Casillas vacías=indefinibles. IC=intervalo de confianza; RR=riesgo relativo; RLD=revascularización de la lesión diana; RVD=revascularización del vaso diana; MACE=eventos adversos cardíacos mayores (muerte cardiaca, infarto de miocardio, revascularización del vaso diana); MAE=eventos adversos mayores (muerte, infarto de miocardio, revascularización del vaso diana)

RESULTADOS

Durante la estancia hospitalaria no se observaron eventos salvo 1 paciente del grupo CO-DVB que presentó un infarto de miocardio. Durante el seguimiento, 3 pacientes (1,4%) murieron, 5 (2,3%) presentaron un infarto de miocardio y 23 (10,5%) requirieron una nueva revascularización de la lesión diana (todos ellos por angina o datos de isquemia en una prueba de detección no invasiva) (**Figura 30**). La aparición de trombosis definitiva o probable fue muy rara. Se objetivó 1 trombosis definitiva a los tres meses en el grupo de CO-DVB (0,9%) y 1 trombosis posible (muerte súbita a los 5 meses) en el grupo de BC-DVB (0,9%).

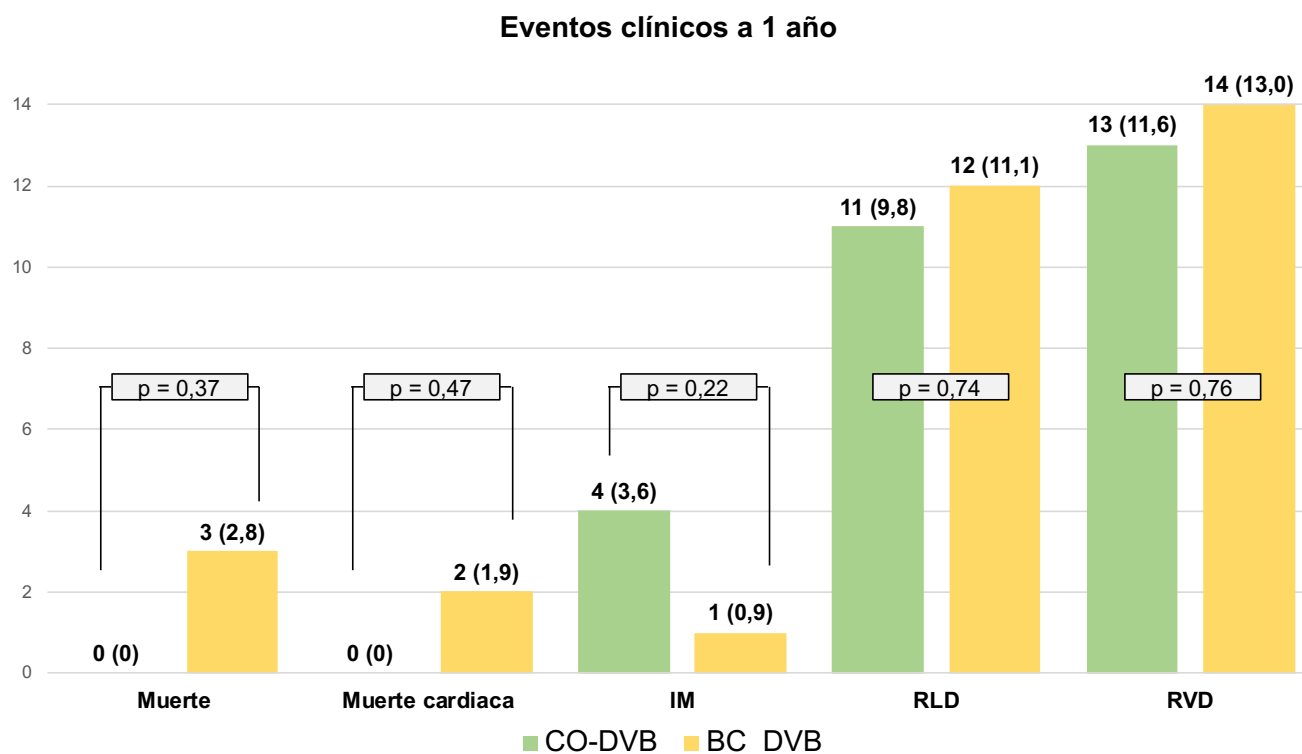


Figura 30. Eventos clínicos a 1 año de los pacientes del estudio RIBS VI scoring

A 1 año de seguimiento, tanto la nueva revascularización de la lesión diana (11 [9,8%] vs 12 [11,1%], $p=0,74$; HR 0,87, IC95% 0,38-1,97) como el

objetivo combinado clínico de muerte cardiaca, infarto de miocardio y revascularización de la lesión diana (13 [11,6%] vs 14 [13,0%], $p=0,79$; HR 0,90, IC95% 0,42-1,92) fueron similares en el grupo CO-DVB y en el grupo BC-DVB, respectivamente (**Tabla 15**).

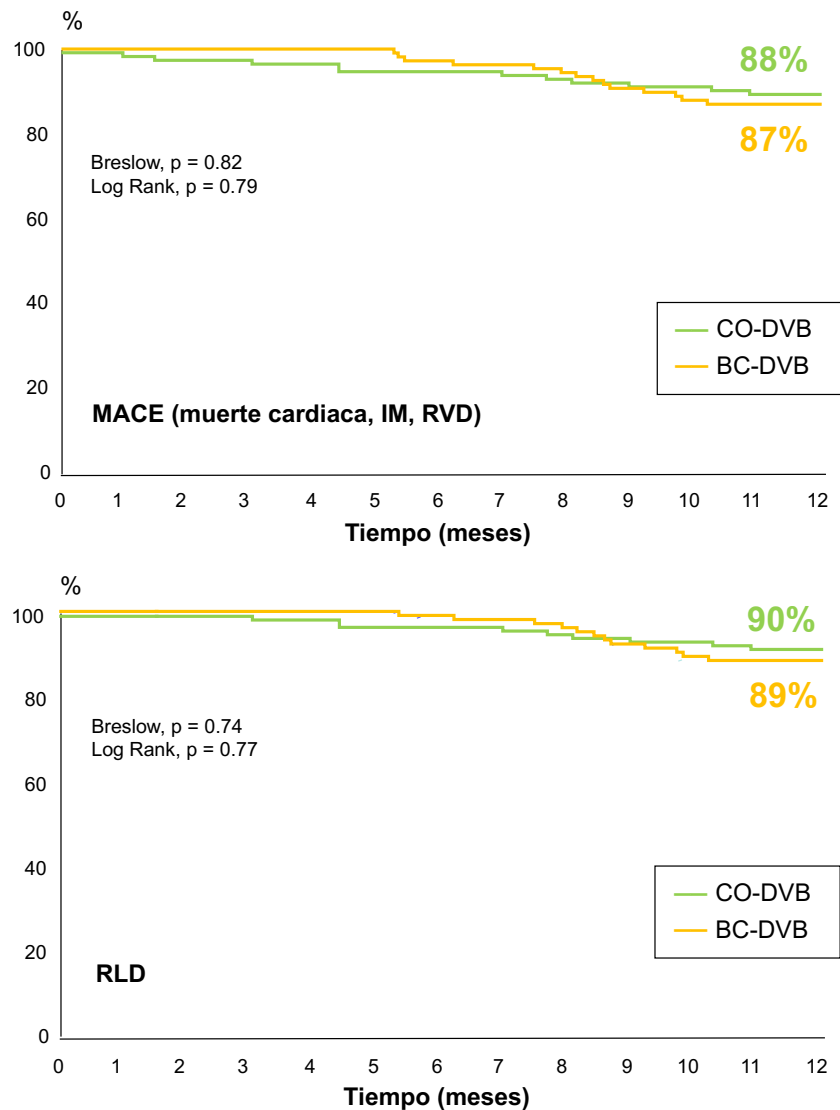


Figura 31. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de eventos clínicos mayores de los pacientes del estudio RIBS VI scoring

MACE=eventos adversos cardiacos mayores; IM=infarto de miocardio;
RVD=revascularización del vaso diana; RLD=revascularización de la lesión diana

Se realizó estudio mediante curvas de supervivencia Kaplan-Meier. En el objetivo clínico primario combinado de muerte cardiaca, infarto de miocardio y revascularización de la lesión diana, se observó una supervivencia libre de eventos del 87% en el grupo BC-DVB y del 88% en el grupo CO-DVB, sin diferencias significativas entre ambos grupos (**Figura 31**). Se compararon todos los eventos clínicos de forma aislada y como objetivos combinados en ambos grupos de tratamiento, de nuevo sin observarse diferencias (**Tabla 15**).

Es importante tener en cuenta, que, tras realizar un ajuste por las características basales, tanto la revascularización de la lesión diana (HR ajustado 0,88, IC95% 0,34-2,26; $p=0,79$) como el combinado clínico de muerte cardiaca, infarto de miocardio y revascularización de la lesión diana (HR ajustado 1,16, IC95% 0,44-2,52; $p=0,90$) continuaron sin mostrar diferencias significativas en ambos grupos.

7 DISCUSIÓN

Discusión: En la literatura previa no existe mucha información sobre el uso de dispositivos vasculares bioabsorbibles en pacientes con reestenosis intrastent, salvo pequeñas series de pacientes, o estudios retrospectivos sin seguimiento angiográfico tardío. Nuestro estudio constituye el primer estudio prospectivo que evalúa sistemáticamente la eficacia de esta nueva estrategia terapéutica realizando un seguimiento angiográfico tardío de forma protocolizada. Nuestros datos sugieren que el uso de dispositivos bioabsorbibles ofrece resultados clínicos y angiográficos tardíos equivalentes al tratamiento con balón farmacoactivo. Esto es importante ya que el balón farmacoactivo está recomendado (IA) para el tratamiento de esta patología. Además, estos hallazgos complementan nuestro conocimiento sobre la estrategia de *leave nothing behind* en estos pacientes, ofreciendo el beneficio de la droga antiproliferativa sin la necesidad de implantar otra capa de metal.

Los hallazgos principales encontrados en los estudios multicéntricos prospectivos RIBS VI y RIBS VI scoring son los siguientes:

En primer lugar, los DVB representan una estrategia novedosa y segura en los pacientes con reestenosis intrastent. Es importante tener en cuenta que se consiguió el éxito angiográfico en todos los pacientes del estudio. Los DVB presentan struts más gruesos que los stents metálicos y una peor navegabilidad, por lo que conseguir el implante de estos dispositivos en un escenario tan adverso es todo un reto. Uno de los factores más importantes para conseguir con éxito el implante de los DVB en pacientes con reestenosis intrastent es prestar un cuidado especial en la preparación de la lesión empleando una sistemática adecuada para conseguir una excelente predilatación. Únicamente 1 paciente sufrió una trombosis definitiva tardía del DVB, secundaria a una suspensión voluntaria del tratamiento antiagregante; y 1 paciente sufrió una trombosis posible (muerte súbita a los 5 meses). Esto apoyaría el argumento de que esta estrategia es segura pero además refuerza la idea de la importancia de

conseguir un tratamiento óptimo tras el intervencionismo y también resalta que la educación de nuestros pacientes para mantener un tratamiento médico correcto es fundamental para evitar estos eventos, especialmente tras el implante de dispositivos como los aquí estudiados, en los que el riesgo de trombosis podría estar aumentado.

Segundo, los DVB constituyen una nueva estrategia terapéutica, que es eficaz en este escenario anatómico tan complejo. Desde el punto de vista clínico, tenemos que tener en cuenta que la necesidad de nueva revascularización de la lesión diana ocurrió en tan sólo el 10,5% del total de los pacientes.

En tercer lugar, los hallazgos angiográficos tras el implante del DVB en pacientes con reestenosis intrastent fueron favorables. Esto es importante, porque el seguimiento angiográfico se realizó en torno a los 9 meses de seguimiento. Este tiempo es muy inferior al tiempo necesario para conseguir una completa reabsorción en la pared del vaso del DVB. Por lo tanto, los datos angiográficos con seguimientos más tardíos todavía no los conocemos y podrían, hipotéticamente, variar, incluso mejorar, en el seguimiento tras la completa resorción del DVB en pacientes con reestenosis. Esto es sólo una especulación y, por lo tanto, se necesitarán estudios con seguimientos angiográficos más amplios para poder determinar con exactitud la evolución angiográfica de estos dispositivos.

Cuarto, nuestro estudio demuestra que el uso sistemático de la predilatación con balón de corte antes del implante del DVB no mejora los resultados angiográficos iniciales ni los tardíos, incluido el objetivo primario del estudio (diámetro luminal mínimo en el segmento) ni el resto de parámetros

angiográficos. Además, esta estrategia tampoco mejora los eventos clínicos a largo plazo.

Quinto, los DVB parecen ser igual de efectivos en los pacientes con reestenosis de stent convencional y de stent farmacoactivo. Estos resultados son diferentes a los observados en estudios previos, en los que, de manera sistemática, se observaron peores resultados tras el intervencionismo en pacientes con reestenosis de stents farmacoactivos (5). No obstante, hemos de tener en cuenta que el tamaño muestral es relativamente pequeño, por lo que debemos ser cautos a la hora de interpretar estos resultados.

En sexto lugar, es muy interesante el resultado obtenido en la comparación de los pacientes tratados con DVB frente a los tratados con BF-P. No se han observado diferencias significativas entre ambos grupos ni en los parámetros angiográficos ni en otras variables relevantes preespecificadas en los estudios RIBS previos. En efecto, la mayoría de los parámetros angiográficos durante el seguimiento y la tasa de necesidad de nueva revascularización, tanto de la lesión como del vaso diana, fueron similares en ambas estrategias terapéuticas. Además, todos los resultados tanto clínicos como angiográficos se mantuvieron estables y similares en ambos grupos después de ajustar por las diferencias observadas entre las características basales. Este resultado es de gran relevancia, dado que el tratamiento de la reestenosis intrastent con balón farmacoactivo es, en el momento actual, una terapia de primera línea, en estos pacientes junto con el stent farmacoactivo (126). Sin embargo, son necesarios aún más estudios, con mayor número de pacientes y un seguimiento clínico y angiográfico más prolongado para establecer de manera definitiva la eficacia relativa de estas intervenciones. Sería interesante conocer los resultados de las

estrategias que no requieran el implante de una capa adicional de metal en estos pacientes (estrategias *leave nothing behind*).

Por último, los resultados clínicos y angiográficos del DVB son claramente inferiores a los obtenidos con el SF, manteniéndose las diferencias estadísticamente significativas tras realizar un ajuste de posibles factores de confusión.

7.1 Estudios previos de pacientes con reestenosis tratados con DVB.

En la literatura previa no existe mucha información sobre el uso de los DVB en los pacientes con reestenosis intrastent. Inicialmente, tras la comercialización de estos dispositivos se generó una gran expectativa por las características intrínsecas de los mismos y por la posibilidad de tratar lesiones coronarias sin la necesidad de implantar una capa de metal permanente. Tras su amplio uso en lesiones de novo, se planteó la posibilidad de usar estos dispositivos en escenarios cada vez más complejos. Así, surgieron casos clínicos aislados y pequeñas series de pacientes con reestenosis tratadas con DVB que sugerían resultados prometedores (136)(137)(138) (**Tabla 19**). En un estudio piloto, nuestro grupo trató con DVB a 15 pacientes consecutivos con reestenosis intrastent, guiando la intervención por tomografía de coherencia óptica (139). En este estudio piloto, se planteó que estos dispositivos podrían ser una estrategia válida, segura y factible en el tratamiento de la reestenosis del stent. Además, se observó que el uso de técnicas de imagen intracoronaria, en concreto la tomografía de coherencia óptica, era muy útil para guiar el tratamiento y ayudar a optimizar el resultado del DVB. Sin embargo, en esta pequeña serie de

pacientes, un paciente quedó con un resultado subóptimo secundario a una infraexpansión severa irreductible, sufriendo posteriormente una trombosis subaguda del DVB (lo que supone un 6,7% del total de pacientes) (**Figura 33**) (140).

Tabla 19. Registros iniciales de pacientes con reestenosis tratados con DVB.

Estudios	n	RIS	Sexo (hombre)	Clínica (AE)	DM	DA	Seg	QCA		Eventos clínicos				
								DRV	DLM	Muerte	IM	ScT	RLD	RVD
Rivero et al (139)	15	15	80	53	60	33	8m	-	-	0	0	6,7	6,7	6,7
Jamshidi et al (141)	65	84	86	72	26	32	1a	3,18±0,55	1,09±0,48	4,1	2	0	12,2	18,4
Moscarella et al (142)	116	127	85	56	29	52	15m	3,06±0,38	0,83±0,38	3,3	2,7	1,7	7,6	10,1

n: número de pacientes; RIS: número de lesiones; AE: angina estable; DM: diabetes mellitus; DA: descendente anterior; Seg: seguimiento; DRV: diámetro de referencia del vaso; DLM: diámetro luminal mínimo; IM: infarto de miocardio; ScT: trombosis de DVB; RLD: revascularización de la lesión diana; RVD: revascularización del vaso diana

Un registro observacional en el que participaron 2 centros italianos presentó resultados en 27 pacientes con reestenosis del stent (31 lesiones) tratadas con DVB (143). En este estudio se obtuvo un éxito en el procedimiento en todos los casos, a pesar de tratarse de lesiones de alta complejidad (se observó un patrón de reestenosis difusa hasta en el 70% de los casos). Al año de seguimiento clínico, 1 paciente murió de causa no cardíaca, 1 paciente murió por una trombosis posible de DVB y 3 pacientes (11,1%) necesitaron una nueva revascularización del vaso diana.

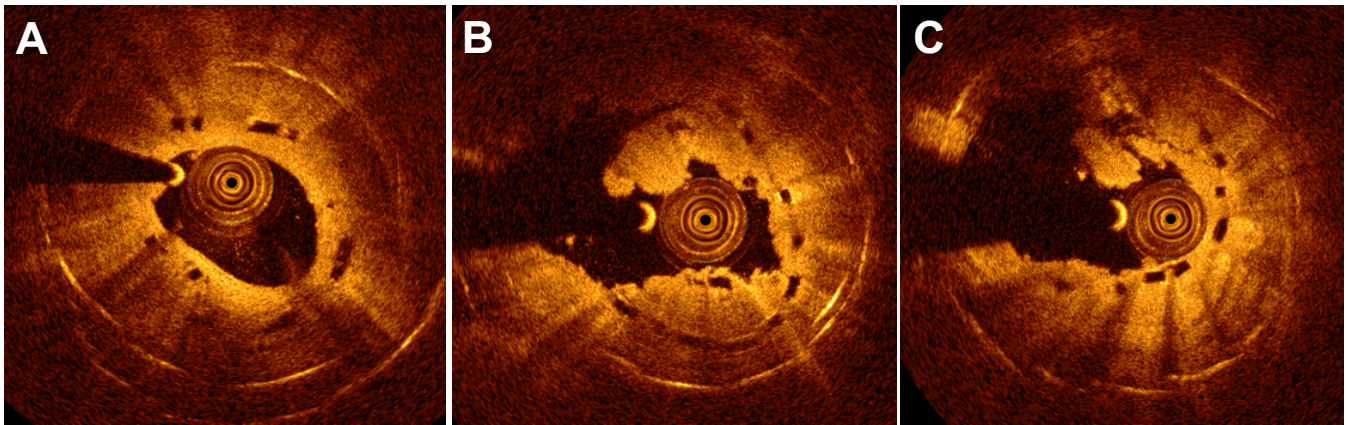


Figura 33. Trombosis subaguda de DVB secundaria a infraexpansión severa.

A) Infraexpansión de DVB tras implante. B-C) Imágenes de trombosis de DVB secundaria a infraexpansión severa.

Por otro lado, Jamshidi et al. (141) presentaron otro registro sobre el uso de DVB en un único centro en el que se incluyeron 65 pacientes con 84 lesiones (reestenosis de SF en el 94% de los casos). Se consiguió un éxito del procedimiento en todos los pacientes. Es interesante tener en cuenta que en este estudio no era obligatoria la postdilatación tras el implante realizándose únicamente en la mitad de los casos y a muy altas presiones (presión media de 27 atm). Se realizó seguimiento clínico a los 6 meses a todos los pacientes y seguimiento clínico a 1 año a 49 de ellos (75%). Durante este período, 2 pacientes murieron de causas no cardíacas y otro paciente sufrió un infarto de miocardio no relacionado con el dispositivo. No se registraron trombosis del DVB en ningún paciente. En cuanto a la tasa de nueva revascularización de la lesión diana, fue de un 3,1% a los 6 meses y de un 12,1% a los 12 meses. La necesidad de revascularización del vaso diana fue algo mayor: del 4,6% a los 6 meses y del 18,4% al año de seguimiento. Es interesante tener en cuenta que todos los

pacientes que requirieron una nueva revascularización, se presentaron con patrones de reestenosis agresivas y adversas, siendo proliferativas u oclusivas en su mayoría.

Por último, un estudio multicéntrico italiano incluyó 116 pacientes (127 lesiones) con reestenosis intrastent tratados con DVB (142). La mayoría de las lesiones fueron reestenosis de stents farmacoactivos y se presentaron con patrones angiográficos de reestenosis difusa. Se reportó un éxito angiográfico del procedimiento del 100%. A los 15 meses de seguimiento, la incidencia del objetivo combinado clínico relacionado con el dispositivo (muerte cardíaca, infarto de miocardio del vaso diana, y revascularización de la lesión diana guiada por isquemia) fue del 9,1%. No se observaron diferencias entre los pacientes que se presentaban con reestenosis de stent farmacoactivo (10,9%) o stent convencional (6,4%). En cuanto al resto de eventos clínicos, 9 pacientes (7,6%) requirieron una revascularización de la lesión diana guiada por isquemia; 3 (2,7%) sufrieron un infarto de miocardio (de los cuales en sólo 1 de ellos era un infarto de miocardio relacionado con el vaso tratado); 2 pacientes sufrieron una trombosis definitiva/probable del DVB (1,7%); y 4 pacientes (3,3%) murieron (3 de ellos, de causa cardíaca). Este es el estudio con mayor número de pacientes antes de la realización del estudio RIBS VI, y es clínicamente muy relevante por los resultados beneficiosos que mostró. No obstante, sólo se incluyeron pacientes seleccionados que podían tratarse con DVB, es decir no fueron pacientes con reestenosis del stent tratados de manera consecutiva. Además, los eventos se reportaban desde los diferentes hospitales participantes y no fueron adjudicados por un comité central de eventos.

Para finalizar, en ninguno de estos registros previos al estudio RIBS VI se realizó un seguimiento angiográfico sistemático, por lo que la información de la eficacia de la estrategia que estamos estudiando continuaba siendo muy limitada.

7.2 Implicaciones clínicas

El estudio RIBS VI es el primer estudio prospectivo que evalúa el valor de los DVB en pacientes con reestenosis con seguimiento angiográfico sistemático. Además, hay que tener en cuenta que los criterios de inclusión y exclusión utilizados son los mismos que en otros estudios RIBS (70)(78). Esto es importante, porque, tras realizar un ajuste adecuado para posibles factores de confusión, los datos del estudio RIBS VI se pueden comparar con los de los pacientes incluidos en otros estudios RIBS. Así, el valor del DVB en los pacientes con reestenosis, se puede comparar con el uso de SF-E y BF-P en este escenario. Los resultados de esta comparación son especialmente relevantes ya que el tratamiento recomendado en los pacientes con reestenosis en el momento actual continúa siendo el stent farmacoactivo de segunda generación o el balón farmacoactivo, ambos con el mismo nivel de evidencia (126).

Nuestros datos sugieren que el uso de DVB en pacientes con reestenosis intrastent es factible, seguro y eficaz. Esta novedosa estrategia de tratamiento ofrece resultados clínicos y angiográficos tardíos satisfactorios. En estos pacientes, además, los resultados sugieren que los DVB son equivalentes al tratamiento con BF-P en cuanto a los eventos clínicos y angiográficos estudiados a 1 año de seguimiento. Es interesante tener en cuenta que ambas estrategias ofrecen el beneficio de la droga antiproliferativa sin la necesidad de implantar

una nueva capa de metal permanente, lo que se conoce como estrategia de *leave nothing behind*.

Por otro lado, los datos obtenidos sugieren que el SF-E es superior a los DVB en términos de resultados clínicos y angiográficos a 1 año de seguimiento. La diferencia se debía fundamentalmente a una menor necesidad de revascularización de la lesión diana tras el uso de SF-E. Estas diferencias se deben fundamentalmente a que el SF-E consiguió una mayor ganancia aguda junto con una menor pérdida tardía que el DVB (**Figura 19**). Sin embargo, serán necesarios estudios aleatorizados con ambas estrategias terapéuticas para confirmar el verdadero valor de todas las modalidades de tratamiento en los pacientes con reestenosis intrastent.

7.3 Balón de corte en pacientes con reestenosis intrastent

Estudios clásicos sugieren que el balón de corte puede ser especialmente útil en pacientes con reestenosis intrastent (58)(86)(87). La característica especial de estos balones es que se anclan en el tejido de la reestenosis evitando su deslizamiento, conocido como fenómeno de “pepita de melón” y evitando así, problemas asociados como la disección del borde. Estudios observacionales sugieren que este fenómeno es más frecuente en reestenosis difusas y severas (85). Este problema se asocia a intervenciones más prolongadas y complejas, así como a peores resultados angiográficos a largo plazo (85). En el estudio RESCUT (58), el deslizamiento del balón fue menos frecuente en el grupo de balón de corte comparado con el balón convencional (6,5% vs 25%; $p<0,01$) con una tendencia a necesitar un stent adicional menos frecuentemente (3,9% vs

8%; $p=0,07$). Sin embargo, la tasa de reestenosis binaria en el seguimiento angiográfico no presentó diferencias significativas (29,8% vs 31,4%; $p=0,82$).

Con el avance de la tecnología, actualmente disponemos de balones de corte más flexible y con mayor navegabilidad para cruzar lesiones complejas. Además, estos balones tienen la capacidad de inducir una modificación en la capa neointimal de las reestenosis, lo que podría favorecer, potencialmente, el efecto antiproliferativo de la droga (144)(145). El estudio aleatorizado ISAR-DESIRE 4 (79) comparó la predilatación con balón de corte antes del tratamiento con BF-P frente al tratamiento convencional con BF-P en pacientes con reestenosis intrastent. En este estudio, el diámetro de estenosis al seguimiento ($35\pm 16,8\%$ vs $40,4\pm 21,4\%$; $p=0,047$) y la tasa de reestenosis binaria (18,5% vs 32%; $p=0,026$), fueron significativamente menores con la estratégica de balón de corte. Sin embargo, estudios observacionales recientes, no han sido capaces de confirmar este valor potencial del balón de corte previo al BF-P en estos pacientes (144).

El posible valor de la predilatación sistemática con balón de corte antes del implante de un DVB en pacientes con reestenosis intrastent no se había estudiado previamente. Por este motivo, realizamos el estudio RIBS VI scoring. Decidimos utilizar el mismo balón de corte empleado en el estudio ISAR-DESIRE 4 ya que no está claro el posible efecto de grupo que puedan tener estos dispositivos. No obstante, también se usaron otros dispositivos de corte, sin observarse diferencias significativas en cuanto al tipo de balón usado en la predilatación.

El estudio no demostró beneficios clínicos ni angiográficos con el uso de esta estrategia previa al implante del DVB. Se insistió por protocolo en la

realización de una preparación agresiva, con el uso de presiones elevadas tanto con balón de corte como con balón convencional para evitar problemas de expansión en el implante del DVB. Aunque la presión máxima en la predilatación fue algo menor en el brazo de BC-DVB (1 atm menos de media), creemos que no se puede achacar a esta pequeña diferencia de presión la falta de beneficio en la estrategia combinada. Además, los resultados fueron consistentes incluso tras el ajuste de posibles factores de confusión.

Por último, la consistencia en la falta de diferencias encontradas en todos los eventos tanto angiográficos como clínicos entre ambos grupos, incluidos todos los subgrupos preespecificados por su relevancia clínica y anatómica, garantiza la solidez de nuestros resultados.

7.4 Diferencias en función del stent reestenosado

El tratamiento de los pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo supone un mayor reto que el tratamiento de los pacientes con reestenosis de stent convencional (5)(112)(113).

En pacientes con reestenosis de stent convencional, el estudio aleatorizado RIBS V (70) demostró que el SF-E presenta mejores resultados angiográficos en comparación con el BF-P. Aunque los resultados clínicos a 1 año fueron similares en ambos grupos de tratamiento, se observó un pequeño beneficio en la necesidad de nueva revascularización de la lesión diana a favor del SF-E a los 3 años de seguimiento (121). Sin embargo, en los pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo, el estudio aleatorizado RIBS IV demostró que el SF-E era superior al BF-P tanto en los eventos clínicos como en los eventos angiográficos

(78), resultados que se mantuvieron a los 3 años (125). Al analizar el conjunto de pacientes de ambos estudios, se observó que ambos tratamientos ofrecían resultados satisfactorios en pacientes con reestenosis intrastent, pero los resultados obtenidos, eran sistemáticamente peores en pacientes con reestenosis de stent farmacoactivo que en pacientes con reestenosis de stent convencional (112)(127).

Por último, en el estudio RIBS VI no se observaron diferencias en función del stent reestenosado, lo que podría sugerir que el DVB parece ser igual de efectivo para ambos grupos de pacientes (**Figura 22**). No obstante, hemos de ser cautos en esta interpretación, puesto que el tamaño muestral es pequeño.

7.5 DVB a largo plazo.

Es importante tener en cuenta la evolución a largo plazo de los DVB. En este sentido se han realizado múltiples estudios en pacientes con lesiones de novo, algunos de ellos comparando los DVB con los SF-E de manera aleatorizada. Los resultados preliminares e iniciales de estos estudios sugerían similares resultados con ambos dispositivos (146). Así, Serruys et al publicaron en el año 2015 el estudio ABSORB II con seguimiento a 1 año, en el que se observaron similares resultados en cuanto a eventos clínicos entre el DVB *Absorb* y el stent farmacoactivo de segunda generación (147).

Sin embargo, a pesar de estos resultados iniciales prometedores, algunos estudios sugerían un mayor riesgo de trombosis del dispositivo. De hecho, en un metanálisis realizado por Cassese et al en el año 2016 (148) en el que se incluyeron 3738 pacientes (aleatorizados a DVB o SF-E), se observaron tasas

similares de nueva revascularización de la lesión diana (OR 0.97; IC95% 0.66-1.43; $p=0.87$), fallo de la lesión diana (OR 1.20; IC95% 0.90-1.60; $p=0.21$), infarto de miocardio (OR 1.36; IC95% 0.98-1.89; $p=0.06$) y muerte (OR 0.95; IC95% 0.45-2.00; $p=0.89$) a 1 año de seguimiento. Sin embargo, los pacientes tratados con DVB presentaban mayor riesgo de trombosis definitiva o probable que los tratados con stents metálicos (OR 1,99; IC95% 1,00-3,98; $p=0,05$), con un riesgo mayor durante el primer mes del implante.

Todos estos datos se confirmaron con los datos obtenidos tras analizar los eventos a largo plazo de estos estudios aleatorizados iniciales junto con información obtenida de metanálisis.

El seguimiento a 3 años del estudio ABSORB II antes mencionado, mostró una mayor pérdida luminal en el grupo de DVB que en el grupo de SF-E; junto con peores resultados en el combinado de eventos clínicos, fundamentalmente debido a una mayor tasa de infartos de miocardio del vaso diana (6% vs 1%; $p=0,01$) y de infartos periprocedimiento (4% vs 1%; $p=0,16$) (149).

Un estudio reciente realizado por Stone et al, aporta datos de seguimiento a 5 años de estos dispositivos (150). Se trata de un metanálisis en el que se incluyen 3384 pacientes de 4 estudios diferentes en los que se trataron lesiones no complejas con DVB. Tras 5 años de seguimiento, el tratamiento con DVB comparado con SF-E se asoció a mayor tasa de fallo de la lesión diana (14,9% vs 11,6%; HR 1,26; IC95% 1,03-1,54; $p=0,03$) y de trombosis del dispositivo (2,5% vs 0,8%; HR 2,87; IC95% 1,46-5,65; $p=0,002$). Este estudio demuestra, por otro lado, que estos eventos se concentran en los 3 primeros años de seguimiento. Así, el fallo de la lesión diana en los 3 primeros años fue de 11,6% en el DVB frente a 7,9% en el SF-E (HR 1,42; IC95% 1,12-1,80); mientras entre

los 3 a 5 años fue de 4,3% en el DVB y 4,5% en el SF-E (HR 0,92; IC95% 0,64-1,31). Lo mismo se observó con la trombosis del dispositivo, observándose en los 3 primeros años una tasa del 2,4% en el DVB frente al 0,6% en el SF-E (HR 3,86; IC95% 1,75-8,50), mientras que tras los 3 primeros años la tasa de trombosis fue de 0,1% en el DVB y de 0,3% en el SF-E (HR 0,44; IC95% 0,07-2,70). El punto de corte de los 3 años es arbitrario, basándose únicamente en estudios animales en los que se observó que la mayoría de los DVB presentaban una reabsorción completa.

Una de las principales causas de riesgo de trombosis aumentado con estos dispositivos es el deterioro estructural tardío que ocasionalmente se produce con la degradación progresiva del mismo debido a la reabsorción paulatina. Esto ocasiona pérdida de fuerza radial que puede llevar a una fractura tardía del dispositivo con colapso intraluminal ocasionando una trombosis del mismo (151). Sin embargo, este fenómeno de fractura tardía también puede ser parcial y pasar clínicamente desapercibido. De hecho, a un pequeño subgrupo de pacientes de nuestra serie se les realizó tomografía de coherencia óptica durante el seguimiento. Observamos hasta 4 casos de fractura tardía del DVB, en 3 de ellos cursando de forma asintomática sin necesidad de realizar una nueva revascularización (152) **(Adenda 10.5)**. Las pruebas de imagen intracoronaria, en especial la tomografía de coherencia óptica, son de gran utilidad para el diagnóstico preciso en estos casos (153)(154) **(Adenda 10.6)**.

Por ultimo, todos estos estudios sugieren que los resultados angiográficos agudos y tardíos de los pacientes tratados con SF-E son superiores a los encontrados en los pacientes tratados con DVB. Nuestros resultados, en los que se compara el DVB con el SF-E en pacientes con reestenosis intrastent son

bastante concordantes con los resultados previos obtenidos en lesiones de novo. Sin embargo, en pacientes con reestenosis intrastent, el hecho de añadir una nueva capa de metal no es una estrategia atractiva y por este motivo se plantean estudios que barajen otras posibilidades (estrategia de *leave nothing behind*). La evidencia actualmente disponible sobre la eficacia del balón farmacoactivo en la reestenosis es amplia, sin embargo, el valor de los DVB todavía no está aclarado. Por este motivo los datos aportados por los estudios RIBS VI y RIBS VI-scoring son de gran importancia para determinar si este tipo de estrategias terapéuticas podrán tener valor para el tratamiento de estos pacientes tan complejos en un futuro.

7.6 Otros dispositivos vasculares bioabsorbibles

La generación de DVB utilizado en los estudios RIBS VI fue el dispositivo Absorb BVS. Dados los resultados a largo plazo de mayor tasa de trombosis del dispositivo, de reestenosis y de infarto de miocardio, en comparación con los stents farmacoactivos de segunda generación, Abbott limitó su uso a ensayos clínicos controlados o registros en septiembre de 2017. Hemos de tener en cuenta que se trata de una primera generación de este tipo de dispositivos y que, sin ninguna duda, hay mucho margen de mejora en el desarrollo de nuevas generaciones. Después de todo, no podemos olvidarnos de que la generación actual de SF es superior a las primeras generaciones de SF (especialmente en términos de trombosis de stent), así como a los stents metálicos convencionales.

Aunque los resultados obtenidos en esta serie de pacientes tratados con el DVB *Absorb* son limitados en el momento actual, son de especial relevancia en

la investigación de la estrategia *leave nothing behind* para el tratamiento de los pacientes con reestenosis intrastent.

De hecho, existen nuevos dispositivos bioabsorbibles en el mercado. Recientemente, disponemos de dispositivos bioabsorbibles de magnesio liberadores de sirolimus, con marcado CE para su uso en Europa (*Magmaris*®, Biotronik). Nuestro grupo también ha propuesto su uso en pacientes con reestenosis. Este dispositivo aún continúa presentando una navegabilidad baja que dificulta su uso en este tipo de lesiones. No obstante, su mejora en la fuerza radial, así como en una reabsorción más rápida (en torno a los 12 meses), podría ser de gran utilidad en escenarios complejos. De hecho, este dispositivo ha sido utilizado en escenarios complejos como el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, con resultados prometedores (155) (**Adenda 10.9**). Por otro lado, se han descrito casos aislados de pacientes con reestenosis tratadas con este dispositivo (156)(157).

El potencial valor de estos nuevos dispositivos bioabsorbibles metálicos, así como nuevas generaciones venideras de dispositivos vasculares bioabsorbibles es desconocido en los pacientes con reestenosis intrastent y, por lo tanto, se necesitarán más estudio en un futuro para aclararlo.

7.7 Limitaciones del estudio

Tanto el estudio RIBS VI como el estudio RIBS VI *scoring*, no son estudios aleatorizados y su tamaño fue relativamente pequeño. No obstante, representan la mayor serie de pacientes con reestenosis tratados con DVB en el mundo.

Además, aunque se utilizaron los mismos criterios de inclusión y exclusión y misma metodología en el análisis que en otros estudios RIBS, no podemos

excluir completamente la presencia de sesgos de selección. Del mismo modo, a pesar de haber realizado un ajuste cuidadoso de las características basales, la comparación del DVB con SF-E y BF-P de estudios RIBS previos podría ser limitada debido a la presencia de posibles factores de confusión no determinados.

El estudio no tiene la potencia estadística suficiente para realizar análisis por subgrupos, ni para evaluar los objetivos clínicos de forma individual. Además, hay que tener en cuenta que el dispositivo *Absorb* fue retirado del mercado y no está disponible en el momento actual.

Por lo tanto, se requieren estudios más amplios y con mayor seguimiento clínico y angiográfico para establecer el papel de los nuevos DVB en los pacientes con reestenosis del stent.

8 CONCLUSIONES

Conclusiones: Este estudio sugiere que el uso de dispositivos vasculares bioabsorbibles en pacientes con reestenosis intrastent es seguro y eficaz. En esta patología adversa, el dispositivo bioabsorbible obtuvo resultados tardíos clínicos y angiográficos similares al balón farmacactivo, pero que fueron inferiores a los proporcionados por el stent farmacactivo. Por otro lado, el uso sistemático de balón de corte en la predilatación previa al implante del dispositivo bioabsorbible no mejoró los resultados frente a la predilatación con balón convencional.

1. Los DVB son una estrategia novedosa, factible y segura en el tratamiento de pacientes con reestenosis intrastent.
2. El implante de DVB en pacientes con reestenosis intrastent es una nueva estrategia terapéutica eficaz, con buenos resultados clínicos.
3. Los hallazgos angiográficos obtenidos a los 9 meses de seguimiento tras el implante del DVB en estos pacientes es favorable. Se desconocen los datos angiográficos con seguimientos muy tardíos una vez que el DVB ha desaparecido, por lo que serían necesarios estudios con seguimientos más amplios.
4. El uso sistemático de balón de corte en la predilatación de la reestenosis antes del implante del DVB no mejora los resultados angiográficos iniciales ni tardíos. Del mismo modo, tampoco mejora los eventos clínicos a largo plazo.
5. No se observaron diferencias en función del tipo de stent reestenoso, por lo que parece que el DVB podría ser igual de efectivo en pacientes con reestenosis de stent convencional y de stent farmacactivo.

6. La tasa de trombosis de DVB observada en nuestra serie es pequeña, a pesar de tratarse de pacientes y lesiones complejas.
7. Los resultados angiográficos y clínicos son similares en comparación con el subgrupo de pacientes con reestenosis tratada con balón farmacoactivo de paclitaxel. Estrategias de tratamiento tipo *leave nothing behind* son interesantes en estos pacientes.
8. Los resultados clínicos y angiográficos del DVB son claramente inferiores en comparación a los obtenidos con el stent farmacoactivo de everolimus.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet Lond Engl*. 4 de febrero de 1978;1(8058):263.
2. Meier B. The first patient to undergo coronary angioplasty--23-year follow-up. *N Engl J Med*. 11 de enero de 2001;344(2):144-5.
3. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 19 de marzo de 1987;316(12):701-6.
4. Petretta M, Acampa W, Daniele S, Zampella E, Assante R, Nappi C, et al. Long-Term Survival Benefit of Coronary Revascularization in Patients Undergoing Stress Myocardial Perfusion Imaging. *Circ J*. 2016;80(2):485-93.
5. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 24 de junio de 2014;63(24):2659-73.
6. Cassese S, Byrne RA, Schulz S, Hoppman P, Kreutzer J, Feuchtenberger A, et al. Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. *Eur Heart J*. 7 de enero de 2015;36(2):94-9.
7. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 25 de agosto de 1994;331(8):496-501.
8. Holmes DR, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol*. 15 de junio de 1984;53(12):77C-81C.
9. Agostoni P, Valgimigli M, Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Garcia Garcia HM, Anselmi M, et al. Clinical effectiveness of bare-metal stenting compared with balloon angioplasty in total coronary occlusions: insights from a systematic overview of randomized trials in light of the drug-eluting stent era. *Am Heart J*. marzo de 2006;151(3):682-9.
10. Stefanini GG, Holmes DR. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 17 de enero de 2013;368(3):254-65.
11. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 6 de junio de 2002;346(23):1773-80.
12. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 15 de septiembre de 2007;370(9591):937-48.
13. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Pinićek S, Joner M, Ibrahim T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart Br Card Soc*. enero de 2014;100(2):153-9.
14. Mehran R, Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, et al. Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol*. 15 de septiembre de 1996;78(6):618-22.
15. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 30 de noviembre de 2010;56(23):1897-907.
16. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-

- term outcome. *Circulation*. 2 de noviembre de 1999;100(18):1872-8.
17. Solinas E, Dangas G, Kirtane AJ, Lansky AJ, Franklin-Bond T, Boland P, et al. Angiographic patterns of drug-eluting stent restenosis and one-year outcomes after treatment with repeated percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 1 de agosto de 2008;102(3):311-5.
 18. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol*. agosto de 1988;12(2):529-45.
 19. Alfonso F, Cequier A, Angel J, Martí V, Zueco J, Bethencourt A, et al. Value of the American College of Cardiology/American Heart Association angiographic classification of coronary lesion morphology in patients with in-stent restenosis. Insights from the Restenosis Intra-stent Balloon angioplasty versus elective Stenting (RIBS) randomized trial. *Am Heart J*. marzo de 2006;151(3):681.e1-681.e9.
 20. Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *J Geriatr Cardiol JGC*. febrero de 2018;15(2):173-84.
 21. Kastrati A, Schömig A, Dietz R, Neumann FJ, Richardt G. Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. *Circulation*. mayo de 1993;87(5):1498-505.
 22. Yamaji K, Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Inoue K, Soga Y, et al. Very long-term (15 to 20 years) clinical and angiographic outcome after coronary bare metal stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. octubre de 2010;3(5):468-75.
 23. Räber L, Wohlgend L, Wigger M, Togni M, Wandel S, Wenaweser P, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. *Circulation*. 21 de junio de 2011;123(24):2819-28, 6 p following 2828.
 24. Byrne RA, Iijima R, Mehilli J, Pinieck S, Bruskina O, Schömig A, et al. Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *JACC Cardiovasc Interv*. abril de 2009;2(4):291-9.
 25. Buccheri D, Piraino D, Andolina G, Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis*. octubre de 2016;8(10):E1150-62.
 26. Elmore JB, Mehanna E, Parikh SA, Zidar DA. Restenosis of the Coronary Arteries: Past, Present, Future Directions. *Interv Cardiol Clin*. 2016;5(3):281-93.
 27. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation*. 25 de junio de 2002;105(25):2974-80.
 28. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 14 de diciembre de 2015;36(47):3320-31.
 29. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 15 de marzo de 2011;57(11):1314-22.
 30. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. septiembre de 1998;32(3):584-9.
 31. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent

- placement. *J Am Coll Cardiol*. diciembre de 1998;32(7):1866-73.
32. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Pinić S, Pache J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 16 de mayo de 2006;113(19):2293-300.
33. Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de Feyter PJ. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the BELgian NETHERlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. *Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries*. *J Am Coll Cardiol*. octubre de 1999;34(4):1067-74.
34. Costa MA, Angiolillo DJ, Tannenbaum M, Driesman M, Chu A, Patterson J, et al. Impact of stent deployment procedural factors on long-term effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents (final results of the multicenter prospective STLLR trial). *Am J Cardiol*. 15 de junio de 2008;101(12):1704-11.
35. Alfonso F. Treatment of drug-eluting stent restenosis the new pilgrimage: quo vadis? *J Am Coll Cardiol*. 15 de junio de 2010;55(24):2717-20.
36. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Ulm K, Schühlen H, et al. Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol*. 1 de enero de 2001;87(1):34-9.
37. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cruz A, García J, Jiménez-Quevedo P, Escaned J, et al. Treatment of patients with in-stent restenosis. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. mayo de 2009;5 Suppl D:D70-78.
38. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*. junio de 2006;151(6):1260-4.
39. Magalhaes MA, Minha S, Chen F, Torguson R, Omar AF, Loh JP, et al. Clinical presentation and outcomes of coronary in-stent restenosis across 3-stent generations. *Circ Cardiovasc Interv*. diciembre de 2014;7(6):768-76.
40. Alfonso F, Fernández-Viña F, Medina M, Hernández R. Neoatherosclerosis: the missing link between very late stent thrombosis and very late in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 26 de marzo de 2013;61(12):e155.
41. Hernández RA, Macaya C, Iñiguez A, Alfonso F, Goicolea J, Fernández-Ortiz A, et al. Midterm outcome of patients with asymptomatic restenosis after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. junio de 1992;19(7):1402-9.
42. Uchida T, Popma J, Stone GW, Ellis SG, Turco MA, Ormiston JA, et al. The clinical impact of routine angiographic follow-up in randomized trials of drug-eluting stents: a critical assessment of «oculostenotic» reintervention in patients with intermediate lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. abril de 2010;3(4):403-11.
43. Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, Saura D, Picó F, Valdés M. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J*. noviembre de 2004;25(22):2040-7.
44. Nam C-W, Rha S-W, Koo B-K, Doh J-H, Chung W-Y, Yoon M-H, et al. Usefulness of coronary pressure measurement for functional evaluation of drug-eluting stent restenosis. *Am J Cardiol*. 15 de junio de 2011;107(12):1783-6.
45. Fujii K, Mintz GS, Kobayashi Y, Carlier SG, Takebayashi H, Yasuda T, et al. Contribution of stent underexpansion to recurrence after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *Circulation*. 9 de marzo de 2004;109(9):1085-8.
46. Alfonso F, Sandoval J, Cárdenas A, Medina M, Cuevas C, Gonzalo N. Optical coherence tomography: from research to clinical application. *Minerva Med*. diciembre de 2012;103(6):441-64.
47. Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, van Beusekom HM, García-García HM,

- van Soest G, et al. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. *Am Heart J*. agosto de 2009;158(2):284-93.
48. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Bartorelli AL, Bertella E, Trabattoni D, et al. Coronary in-stent restenosis: assessment with CT coronary angiography. *Radiology*. noviembre de 2012;265(2):410-7.
49. Kumbhani DJ, Ingelmo CP, Schoenhagen P, Curtin RJ, Flamm SD, Desai MY. Meta-analysis of diagnostic efficacy of 64-slice computed tomography in the evaluation of coronary in-stent restenosis. *Am J Cardiol*. 15 de junio de 2009;103(12):1675-81.
50. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med*. 12 de junio de 1997;336(24):1697-703.
51. Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, et al. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation*. 25 de abril de 2000;101(16):1895-8.
52. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med*. 25 de enero de 2001;344(4):250-6.
53. Holmes DR, Teirstein P, Satler L, Sketch M, O'Malley J, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA*. 15 de marzo de 2006;295(11):1264-73.
54. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, et al. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA*. 15 de marzo de 2006;295(11):1253-63.
55. Park S-W, Lee S-W, Koo BK, Park D-W, Lee S-W, Kim Y-H, et al. Treatment of diffuse in-stent restenosis with drug-eluting stents vs. intracoronary beta-radiation therapy: INDEED Study. *Int J Cardiol*. 17 de diciembre de 2008;131(1):70-7.
56. Wiemer M, König A, Rieber J, Sohn H-Y, Leibig M, Theisen K, et al. Sirolimus-eluting stent implantation versus beta-irradiation for the treatment of in-stent restenotic lesions: clinical and ultrasound results from a randomised trial. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. enero de 2011;6(6):687-94.
57. Montorsi P, Galli S, Fabbicocchi F, Trabattoni D, Ravagnani PM, Bartorelli AL. Randomized trial of conventional balloon angioplasty versus cutting balloon for in-stent restenosis. Acute and 24-hour angiographic and intravascular ultrasound changes and long-term follow-up. *Ital Heart J Off J Ital Fed Cardiol*. abril de 2004;5(4):271-9.
58. Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol*. 17 de marzo de 2004;43(6):943-9.
59. vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, Silber S, Niccoli L, Buettner HJ, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation*. 5 de febrero de 2002;105(5):583-8.
60. Sharma SK, Kini A, Mehran R, Lansky A, Kobayashi Y, Marmur JD. Randomized trial of Rotational Atherectomy Versus Balloon Angioplasty for Diffuse In-stent Restenosis (ROSTER). *Am Heart J*. enero de 2004;147(1):16-22.
61. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, López-Minguez JR, et al. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 3 de septiembre de 2003;42(5):796-805.

62. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 12 de enero de 2005;293(2):165-71.
63. Alfonso F, Pérez-Vizcayno M-J, Hernandez R, Bethencourt A, Martí V, López-Mínguez JR, et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol*. 6 de junio de 2006;47(11):2152-60.
64. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, Pinićek S, Schulz S, Kufner S, et al. Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol*. 15 de junio de 2010;55(24):2710-6.
65. Song H-G, Park D-W, Kim Y-H, Ahn J-M, Kim W-J, Lee J-Y, et al. Randomized trial of optimal treatment strategies for in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 20 de marzo de 2012;59(12):1093-100.
66. Chevalier B, Moulichon R, Teiger E, Brunel P, Metzger J-P, Pansieri M, et al. One-year results of the CRISTAL Trial, a randomized comparison of cypher sirolimus-eluting coronary stents versus balloon angioplasty for restenosis of drug-eluting stents. *J Intervent Cardiol*. diciembre de 2012;25(6):586-95.
67. Hong SJ, Ahn CM, Kim B-K, Ko Y-G, Hur S-H, Yu CW, et al. Prospective randomized comparison of clinical and angiographic outcomes between everolimus-eluting vs. zotarolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in drug-eluting stents: intravascular ultrasound volumetric analysis (RESTENT-ISR trial). *Eur Heart J*. 1 de diciembre de 2016;37(45):3409-18.
68. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med*. 16 de noviembre de 2006;355(20):2113-24.
69. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation*. 16 de junio de 2009;119(23):2986-94.
70. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García Del Blanco B, Seidelberger B, Iñíguez A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *J Am Coll Cardiol*. 15 de abril de 2014;63(14):1378-86.
71. Adriaenssens T, Dens J, Ughi G, Bennett J, Dubois C, Sinnaeve P, et al. Optical coherence tomography study of healing characteristics of paclitaxel-eluting balloons vs. everolimus-eluting stents for in-stent restenosis: the SEDUCE (Safety and Efficacy of a Drug elUting balloon in Coronary artery rEstenosis) randomised clinical trial. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. agosto de 2014;10(4):439-48.
72. Pleva L, Kukla P, Kusnierova P, Zapletalova J, Hlinomaz O. Comparison of the Efficacy of Paclitaxel-Eluting Balloon Catheters and Everolimus-Eluting Stents in the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis: The Treatment of In-Stent Restenosis Study. *Circ Cardiovasc Interv*. abril de 2016;9(4):e003316.
73. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting

- stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* febrero de 2011;4(2):149-54.
74. Rittger H, Brachmann J, Sinha A-M, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol.* 10 de abril de 2012;59(15):1377-82.
75. Byrne RA, Neumann F-J, Mehilli J, Pinieck S, Wolff B, Tiroch K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet Lond Engl.* 9 de febrero de 2013;381(9865):461-7.
76. Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, Nakamura S, Asano R, Nanto S, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J.* septiembre de 2013;166(3):527-33.
77. Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *JACC Cardiovasc Interv.* febrero de 2014;7(2):204-11.
78. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Minguéz JR, et al. A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 7 de julio de 2015;66(1):23-33.
79. Kufner S, Joner M, Schneider S, Tölg R, Zrenner B, Repp J, et al. Neointimal Modification With Scoring Balloon and Efficacy of Drug-Coated Balloon Therapy in Patients With Restenosis in Drug-Eluting Coronary Stents: A Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 10 de 2017;10(13):1332-40.
80. Baan J, Claessen BE, Dijk KB, Vendrik J, van der Schaaf RJ, Meuwissen M, et al. A Randomized Comparison of Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Everolimus-Eluting Stent for the Treatment of Any In-Stent Restenosis: The DARE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 12 de 2018;11(3):275-83.
81. Macander PJ, Roubin GS, Agrawal SK, Cannon AD, Dean LS, Baxley WA. Balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis: feasibility, safety, and efficacy. *Cathet Cardiovasc Diagn.* junio de 1994;32(2):125-31.
82. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández R, Goicolea J, Fernández-Ortíz A, Escaned J, et al. Long-term outcome and determinants of event-free survival in patients treated with balloon angioplasty for in-stent restenosis. *Am J Cardiol.* 15 de abril de 1999;83(8):1268-70, A9.
83. Her AY, Shin ES. Current Management of In-Stent Restenosis. *Korean Circ J.* mayo de 2018;48(5):337-49.
84. Alfonso F, García P, Fleites H, Pimentel G, Sabaté M, Hernández R, et al. Repeat stenting for the prevention of the early lumen loss phenomenon in patients with in-stent restenosis. Angiographic and intravascular ultrasound findings of a randomized study. *Am Heart J.* febrero de 2005;149(2):e1-8.
85. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Gómez-Recio M, Insa L, Calvo I, Hernández JM, et al. Implications of the «watermelon seeding» phenomenon during coronary interventions for in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* diciembre de 2005;66(4):521-7.
86. Adamian M, Colombo A, Briguori C, Nishida T, Marsico F, Di Mario C, et al. Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon

- angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* septiembre de 2001;38(3):672-9.
87. Kobayashi Y, Mehran R, Mintz GS, Dangas G, Moussa I, Collins M, et al. Acute and long-term outcomes of cutting balloon angioplasty followed by gamma brachytherapy for in-stent restenosis. *Am J Cardiol.* 1 de diciembre de 2003;92(11):1329-31.
88. Nicolais C, Lakhter V, Virk HUH, Sardar P, Bavishi C, O'Murchu B, et al. Therapeutic Options for In-Stent Restenosis. *Curr Cardiol Rep.* 12 de 2018;20(2):7.
89. Fasseas P, Orford JL, Lennon R, O'Neill J, Denktas AE, Panetta CJ, et al. Cutting balloon angioplasty vs. conventional balloon angioplasty in patients receiving intracoronary brachytherapy for the treatment of in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* octubre de 2004;63(2):152-7.
90. Rivero F, Cuesta J, Bastante T, García-Guimaraes M, Alfonso F. Treatment options for stent restenosis: insights from intracoronary imaging, clinical trials, and registries. *Coron Artery Dis.* septiembre de 2017;28(6):507-17.
91. Sabaté M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP, van der Giessen WJ, Coen VL, et al. Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy. *Circulation.* 30 de mayo de 2000;101(21):2467-71.
92. Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Kent K, McGarry T, Turco MA, et al. Two-year clinical outcomes after paclitaxel-eluting stent or brachytherapy treatment for bare metal stent restenosis: the TAXUS V ISR trial. *Eur Heart J.* julio de 2008;29(13):1625-34.
93. Waksman R, Iantorno M. Refractory In-Stent Restenosis: Improving Outcomes by Standardizing Our Approach. *Curr Cardiol Rep.* 22 de 2018;20(12):140.
94. Negi SI, Torguson R, Gai J, Kiramijyan S, Koifman E, Chan R, et al. Intracoronary Brachytherapy for Recurrent Drug-Eluting Stent Failure. *JACC Cardiovasc Interv.* 27 de 2016;9(12):1259-65.
95. Varghese MJ, Bhatheja S, Baber U, Kezbor S, Chincholi A, Chamaria S, et al. Intravascular Brachytherapy for the Management of Repeated Multimetall-Layered Drug-Eluting Coronary Stent Restenosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11(10):e006832.
96. Mintz GS, Hoffmann R, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, et al. In-stent restenosis: the Washington Hospital Center experience. *Am J Cardiol.* 9 de abril de 1998;81(7A):7E-13E.
97. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Abizaid A, Satler LF, et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty versus rotational atherectomy: comparative mechanisms and results. *Circulation.* 30 de mayo de 2000;101(21):2484-9.
98. Latib A, Takagi K, Chizzola G, Tobis J, Ambrosini V, Niccoli G, et al. Excimer Laser LEsion modification to expand non-dilatable stents: the ELLEMENT registry. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* enero de 2014;15(1):8-12.
99. Kobayashi Y, Teirstein P, Linnemeier T, Stone G, Leon M, Moses J. Rotational atherectomy (stentablation) in a lesion with stent underexpansion due to heavily calcified plaque. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* febrero de 2001;52(2):208-11.
100. Vales L, Coppola J, Kwan T. Successful expansion of an underexpanded stent by rotational atherectomy. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* marzo de 2013;22(1):63-8.
101. Alfonso F, Sandoval J, Nolte C. Calcified in-stent restenosis: a rare cause of dilation failure requiring rotational atherectomy. *Circ Cardiovasc Interv.* 1 de febrero de 2012;5(1):e1-2.
102. Bastante T, Rivero F, Cuesta J, Alfonso F. Calcified Neoatherosclerosis Causing

«Undilatable» In-Stent Restenosis: Insights of Optical Coherence Tomography and Role of Rotational Atherectomy. *JACC Cardiovasc Interv.* 28 de diciembre de 2015;8(15):2039-40.

103. Moris C, Alfonso F, Lambert JL, Espolita A, Barriales V, Rodriguez V, et al. Stenting for coronary dissection after balloon dilation of in-stent restenosis: stenting a previously stented site. *Am Heart J.* abril de 1996;131(4):834-6.

104. Alfonso F, Cequier A, Zueco J, Moris C, Suárez CP, Colman T, et al. Stenting the stent: initial results and long-term clinical and angiographic outcome of coronary stenting for patients with in-stent restenosis. *Am J Cardiol.* 1 de febrero de 2000;85(3):327-32.

105. Alfonso F, Melgares R, Mainar V, Lezaún R, Vázquez N, Tascón J, et al. Therapeutic implications of in-stent restenosis located at the stent edge. Insights from the restenosis intra-stent balloon angioplasty versus elective stenting (RIBS) randomized trial. *Eur Heart J.* octubre de 2004;25(20):1829-35.

106. Alfonso F, Augé JM, Zueco J, Bethencourt A, López-Mínguez JR, Hernández JM, et al. Long-term results (three to five years) of the Restenosis Intra-stent: Balloon angioplasty versus elective Stenting (RIBS) randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 6 de septiembre de 2005;46(5):756-60.

107. Piccolo R, Bonaa KH, Efthimiou O, Varenne O, Baldo A, Urban P, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet Lond Engl.* 22 de 2019;393(10190):2503-10.

108. Lemos PA, van Mieghem CAG, Arampatzis CA, Hoye A, Ong ATL, McFadden E, et al. Post-sirolimus-eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention: late angiographic and clinical outcomes. *Circulation.* 1 de junio de 2004;109(21):2500-2.

109. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Pérez-Vizcayno M-J, Mehili J, et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 6 de febrero de 2007;49(5):616-23.

110. Alfonso F, Pérez-Vizcayno M-J, Hernández R, Bethencourt A, Martí V, López-Mínguez JR, et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis results of the RIBS-II (Restenosis Intra-stent: Balloon angioplasty vs. elective sirolimus-eluting Stenting) study. *J Am Coll Cardiol.* 11 de noviembre de 2008;52(20):1621-7.

111. Alfonso F, Pérez-Vizcayno M-J, Hernandez R, Fernandez C, Escaned J, Bañuelos C, et al. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with in-stent restenosis: results of a pooled analysis of two randomized studies. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1 de octubre de 2008;72(4):459-67.

112. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, García Del Blanco B, García-Touchard A, López-Mínguez J-R, Sabaté M, et al. Usefulness of Drug-Eluting Balloons for Bare-Metal and Drug-Eluting In-Stent Restenosis (from the RIBS IV and V Randomized Trials). *Am J Cardiol.* 1 de abril de 2017;119(7):983-90.

113. Byrne RA, Cassese S, Windisch T, King LA, Joner M, Tada T, et al. Differential relative efficacy between drug-eluting stents in patients with bare metal and drug-eluting stent restenosis; evidence in support of drug resistance: insights from the ISAR-DESIRE and ISAR-DESIRE 2 trials. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* noviembre de 2013;9(7):797-802.

114. Latib A, Mussardo M, Ielasi A, Tarsia G, Godino C, Al-Lamee R, et al. Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis. *JACC*

Cardiovasc Interv. febrero de 2011;4(2):155-64.

115. Kastrati A, Byrne R. New roads, new ruts: lessons from drug-eluting stent restenosis. JACC Cardiovasc Interv. febrero de 2011;4(2):165-7.

116. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Dutary J, Zueco J, Cequier A, García-Touchard A, et al. Implantation of a drug-eluting stent with a different drug (switch strategy) in patients with drug-eluting stent restenosis. Results from a prospective multicenter study (RIBS III [Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent]). JACC Cardiovasc Interv. julio de 2012;5(7):728-37.

117. Siontis GCM, Stefanini GG, Mavridis D, Siontis KC, Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, et al. Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. Lancet Lond Engl. 15 de agosto de 2015;386(9994):655-64.

118. Chen G, Zrenner B, Pyxaras SA. Combined Rotational Atherectomy and Intravascular Lithotripsy for the Treatment of Severely Calcified in-Stent Neoatherosclerosis: A Mini-Review. Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv. septiembre de 2019;20(9):819-21.

119. Alfonso F, García J, Pérez-Vizcayno M-J, Hernando L, Hernandez R, Escaned J, et al. New stent implantation for recurrences after stenting for in-stent restenosis: implications of a third metal layer in human coronary arteries. J Am Coll Cardiol. 8 de septiembre de 2009;54(11):1036-8.

120. Alfonso F, Cuesta J. The Therapeutic Dilemma of Recurrent In-Stent Restenosis. Circ Cardiovasc Interv. 2018;11(8):e007109.

121. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, García Del Blanco B, Otaegui I, Masotti M, Zueco J, et al. Long-Term Results of Everolimus-Eluting Stents Versus Drug-Eluting Balloons in Patients With Bare-Metal In-Stent Restenosis: 3-Year Follow-Up of the RIBS V Clinical Trial. JACC Cardiovasc Interv. 27 de 2016;9(12):1246-55.

122. Xu B, Qian J, Ge J, Wang J, Chen F, Chen J, et al. Two-year results and subgroup analyses of the PEPCAD China in-stent restenosis trial: A prospective, multicenter, randomized trial for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis. Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv. marzo de 2016;87 Suppl 1:624-9.

123. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, Froehlich GM, Knapp G, Timmis A, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Heart Br Card Soc. marzo de 2013;99(5):327-33.

124. Kirtane AJ, Leon MB, Ball MW, Bajwa HS, Sketch MH, Coleman PS, et al. The «final» 5-year follow-up from the ENDEAVOR IV trial comparing a zotarolimus-eluting stent with a paclitaxel-eluting stent. JACC Cardiovasc Interv. abril de 2013;6(4):325-33.

125. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cuesta J, García Del Blanco B, García-Touchard A, López-Mínguez JR, et al. 3-Year Clinical Follow-Up of the RIBS IV Clinical Trial: A Prospective Randomized Study of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis in Coronary Arteries Previously Treated With Drug-Eluting Stents. JACC Cardiovasc Interv. 28 de 2018;11(10):981-91.

126. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 7 de enero de 2019;40(2):87-165.

127. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, García Del Blanco B, García-Touchard A, López-Mínguez J-R, Masotti M, et al. Everolimus-Eluting Stents in Patients With Bare-

- Metal and Drug-Eluting In-Stent Restenosis: Results From a Patient-Level Pooled Analysis of the RIBS IV and V Trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(7).
128. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, García Del Blanco B, García-Touchard A, Masotti M, López-Minguez JR, et al. Comparison of the Efficacy of Everolimus-Eluting Stents Versus Drug-Eluting Balloons in Patients With In-Stent Restenosis (from the RIBS IV and V Randomized Clinical Trials). *Am J Cardiol.* 15 de febrero de 2016;117(4):546-54.
 129. Giacoppo D, Gargiulo G, Aruta P, Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D. Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients. *BMJ.* 4 de noviembre de 2015;351:h5392.
 130. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, Claessen BEPM, Adriaenssens T, Jensen C, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. drug-eluting stenting for the treatment of coronary in-stent restenosis: a comprehensive, collaborative, individual patient data meta-analysis of 10 randomized clinical trials (DAEDALUS study). *Eur Heart J.* 11 de septiembre de 2019;
 131. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, Claessen BEPM, Adriaenssens T, Jensen C, et al. Drug-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Coronary Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2 de junio de 2020;75(21):2664-78.
 132. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MWI, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet Lond Engl.* 15 de marzo de 2008;371(9616):899-907.
 133. García-García HM, Gonzalo N, Pawar R, Kukreja N, Dudek D, Thuesen L, et al. Assessment of the absorption process following bioabsorbable everolimus-eluting stent implantation: temporal changes in strain values and tissue composition using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. A substudy of the ABSORB clinical trial. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* enero de 2009;4(4):443-8.
 134. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet Lond Engl.* 14 de marzo de 2009;373(9667):897-910.
 135. García-García HM, Schultz C, Duckers E, Regar E, Ligthart J, Serruys PW, et al. Five-year follow-up of the ABSORB bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold system: multimodality imaging assessment. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 22 de febrero de 2013;8(10):1126-7.
 136. Alfonso F, Nuccio J, Cuevas C, Cárdenas A, Gonzalo N, Jimenez-Quevedo P. Treatment of coronary in-stent restenosis with bioabsorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol.* 1 de julio de 2014;63(25 Pt A):2875.
 137. Grasso C, Attizzani GF, Patané M, Ohno Y, Capodanno D, Tamburino C. First-in-human description of everolimus-eluting bioabsorbable vascular scaffold implantation for the treatment of drug-eluting stent failure: insights from optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* octubre de 2013;168(4):4490-1.
 138. Deora S, Shah S, Pancholy S, Patel T. Bioresorbable vascular scaffold for coronary in-stent restenosis: a novel concept. *Indian Heart J.* agosto de 2014;66(4):459-61.
 139. Rivero F, Bastante T, Cuesta J, Benedicto A, Restrepo JA, Alfonso F. Treatment of in-stent restenosis with bioresorbable vascular scaffolds: optical coherence

tomography insights. *Can J Cardiol.* marzo de 2015;31(3):255-9.

140. Rivero F, Benedicto A, Bastante T, Cuesta J, Diego G, Alfonso F. Subacute thrombosis of a bioresorbable vascular scaffold implanted for recurrent in-stent restenosis. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* noviembre de 2015;11(7):780.

141. Jamshidi P, Nyffenegger T, Sabti Z, Buset E, Toggweiler S, Kobza R, et al. A novel approach to treat in-stent restenosis: 6- and 12-month results using the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 20 de abril de 2016;11(13):1479-86.

142. Moscarella E, Ielasi A, Granata F, Coscarelli S, Stabile E, Latib A, et al. Long-Term Clinical Outcomes After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation for the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis: A Multicenter Italian Experience. *Circ Cardiovasc Interv.* abril de 2016;9(4):e003148.

143. Moscarella E, Varricchio A, Stabile E, Franzone A, Granata F, Rapacciuolo A, et al. Bioabsorbable drug-eluting vascular scaffold for the treatment of coronary in-stent restenosis: A two center registry. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* noviembre de 2015;16(7):401-5.

144. Merat B, Waliszewski M, Dillinger G, Henry P, Sideris G. Can you score with balloons to enhance outcomes after drug coated balloon angioplasty? Insights from the Paris DCB Registry for in-stent restenosis. *J Intervent Cardiol.* junio de 2018;31(3):353-9.

145. Scheller B, Fontaine T, Mangner N, Hoffmann S, Bonaventura K, Clever YP, et al. A novel drug-coated scoring balloon for the treatment of coronary in-stent restenosis: Results from the multi-center randomized controlled PATENT-C first in human trial. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* julio de 2016;88(1):51-9.

146. Stone GW, Gao R, Kimura T, Kereiakes DJ, Ellis SG, Onuma Y, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 26 de marzo de 2016;387(10025):1277-89.

147. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrié D, Iniguez A, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 3 de enero de 2015;385(9962):43-54.

148. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl.* 6 de febrero de 2016;387(10018):537-44.

149. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrié D, Piek JJ, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet Lond Engl.* 19 de 2016;388(10059):2479-91.

150. Stone GW, Kimura T, Gao R, Kereiakes DJ, Ellis SG, Onuma Y, et al. Time-Varying Outcomes With the Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold During 5-Year Follow-up: A Systematic Meta-analysis and Individual Patient Data Pooled Study. *JAMA Cardiol.* 27 de septiembre de 2019;

151. Räber L, Brugaletta S, Yamaji K, O'Sullivan CJ, Otsuki S, Koppa T, et al. Very Late Scaffold Thrombosis: Intracoronary Imaging and Histopathological

- and Spectroscopic Findings. *J Am Coll Cardiol*. 27 de octubre de 2015;66(17):1901-14.
152. Cuesta J, Antuña P, Bastante T, Alfonso F. Late Structural Discontinuity After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation in Patients With In-Stent Restenosis. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 7 de mayo de 2019;
153. Cuesta J, García-Guimaraes M, Basante T, Rivero F, Antuña P, Alfonso F. Bioresorbable Vascular Scaffold Thrombosis: Clinical and Optical Coherence Tomography Findings. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. enero de 2019;72(1):90-1.
154. Cuesta J, Rivero F, Bastante T, García-Guimaraes M, Antuña P, Alvarado T, et al. Optical Coherence Tomography Findings in Patients With Stent Thrombosis. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. diciembre de 2017;70(12):1050-8.
155. Sabaté M, Alfonso F, Cequier A, Romaní S, Bordes P, Serra A, et al. Magnesium-Based Resorbable Scaffold Versus Permanent Metallic Sirolimus-Eluting Stent in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The MAGSTEMI Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 03 de 2019;140(23):1904-16.
156. Alfonso F, Cuesta J, García-Guimaraes M, Bastante T, Maruri R, Rivero F. Treatment of coronary stent restenosis with drug-eluting bioabsorbable magnesium scaffolds. *Coron Artery Dis*. 2017;28(7):627-8.
157. Alfonso F, Cuesta J, García-Guimaraes M, Rivero F. «Bumpy» neointima: the fingerprint of bioabsorbable magnesium scaffold resorption. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 20 de julio de 2019;15(4):e380-1.

10.3 ESTUDIO RIBS VI

JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS
© 2017 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 10, NO. 18, 2017
ISSN 1936-8798/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2017.06.064>

Bioresorbable Vascular Scaffolds for Patients With In-Stent Restenosis



The RIBS VI Study

Fernando Alfonso, MD,^a Javier Cuesta, MD,^a María José Pérez-Vizcayno, MD,^{b,c} Bruno García del Blanco, MD,^d José Ramón Rumoroso, MD,^e Francisco Bosa, MD,^f Armando Pérez de Prado, MD,^g Mónica Masotti, MD,^h Raul Moreno, MD,ⁱ Angel Cequier, MD,^j Hipólito Gutiérrez, MD,^k Arturo García Touchard, MD,^l José Ramón López-Mínguez, MD,^m Javier Zueco, MD,ⁿ Vicens Martí, MD,^o Maite Velázquez, MD,^p César Moris, MD,^q Teresa Bastante, MD,^a Marcos García-Guimaraes, MD,^a Fernando Rivero, MD,^a Cristina Fernández, MD,^b under the auspices of the Interventional Cardiology Working Group of the Spanish Society of Cardiology

ABSTRACT

OBJECTIVES This study sought to assess the value of bioresorbable vascular scaffolds (BVS) in patients with in-stent restenosis (ISR).

BACKGROUND Currently both drug-eluting stents (DES) and drug-eluting balloons (DEB) are recommended in patients with ISR. However, the value of BVS in this setting remains unclear.

METHODS RIBS VI (Restenosis Intra-stent: drug-eluting Balloon vs everolimus-eluting Stent) was a prospective multicenter study (19 Spanish sites) that included 141 patients treated with BVS for either bare-metal stent (BMS) ISR or DES-ISR. Late angiography was scheduled at 6 to 9 months. Inclusion/exclusion criteria were similar to those used in the RIBS IV (patients with DES-ISR) and RIBS V (patients with BMS-ISR) trials, where DEB (n = 249) was compared with everolimus (EES)-DES (n = 249). Results of BVS in RIBS VI were compared with those obtained with DEB and EES in the RIBS IV and V trials.

RESULTS On late angiography (n = 134; 95% of eligible) the in-segment minimal lumen diameter (primary endpoint) was 1.87 ± 0.5 mm, late lumen loss was 0.23 ± 0.4 mm, and restenosis rate was 11%. At 1-year follow-up (100% of patients) no patient died, 4 (2.8%) experienced a myocardial infarction, and 16 (11.3%) required target lesion revascularization. One patient (0.7%) who discontinued antiplatelet therapy experienced definitive BVS thrombosis. Freedom from cardiac death, myocardial infarction, and target lesion revascularization was 86%. The minimal lumen diameter at follow-up after BVS was similar to that obtained with DEB (1.88 ± 0.6 mm; p = NS) but smaller than that achieved after EES (2.16 ± 0.7 mm; p < 0.001). Likewise, target lesion revascularization rates after BVS were similar to those seen with DEB (10.4%) but higher than with EES (3.2%; p < 0.001). Results remained unchanged after adjusting for potential confounders in baseline characteristics.

CONCLUSIONS This study suggests the safety and efficacy of BVS in patients with ISR. In this challenging anatomic scenario BVS obtained late angiographic and clinical results similar to DEB but inferior to EES. (Restenosis Intrastent: Bioresorbable Vascular Scaffolds Treatment [RIBS VI]; [NCT02672878](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02672878)) (J Am Coll Cardiol Interv 2017;10:1841-51)
© 2017 by the American College of Cardiology Foundation.

From the ^aHospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain; ^bHospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spain; ^cFundación Interhospitalaria Investigación Cardiovascular, Madrid, Spain; ^dHospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ^eHospital de Galdakao, Vizcaya, Spain; ^fHospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain; ^gHospital Universitario de León, León, Spain; ^hHospital Universitario Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁱHospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; ^jHospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain; ^kHospital Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain; ^lHospital Universitario de Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, Spain; ^mHospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, Badajoz, Spain; ⁿHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain; ^oHospital Universitario San Pau, Barcelona, Spain; ^pHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; and the ^qHospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain. All authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received May 9, 2017; revised manuscript received June 22, 2017, accepted June 22, 2017.

ABBREVIATIONS
AND ACRONYMS

BMS = bare-metal stent(s)
BVS = bioresorbable vascular scaffold
CI = confidence interval
DEB = drug-eluting balloon(s)
DES = drug-eluting stent(s)
EES = everolimus-eluting stent(s)
HR = hazard ratio
ISR = in-stent restenosis

Stent implantation represents the default strategy in patients undergoing percutaneous coronary interventions (1,2). Bare-metal stents (BMS) and drug-eluting stents (DES) are used in these procedures. BMS are still used, especially in patients with a perceived low risk of restenosis and those at high-bleeding risk or unable to maintain prolonged antiplatelet therapy. However, because of their drastic capacity to inhibit neointimal proliferation, DES are currently selected for most patients requiring coronary revascularization (1,2).

Importantly, new-generation DES are not only safer but also more effective than first-generation DES (3). Nevertheless, even after the advent of new-generation DES, in-stent restenosis (ISR) remains a significant issue (4,5). Compared with BMS, DES significantly reduce the occurrence of ISR and the need for repeat revascularization, although these problems have not been completely eradicated, mainly because coronary interventions are being performed in increasingly complex clinical and anatomic scenarios (1,2). In the last decade the value of drug-eluting balloons (DEB) in patients with ISR has been established (6-8). Current guidelines suggest the use of DES or DEB in these patients (Class I, Level of Evidence: A) (1).

SEE PAGE 1852

Recently, the value of bioresorbable vascular scaffolds (BVS) in patients with ISR has been advocated (9-12). The rationale behind this novel strategy is to benefit from the strong antiproliferative properties of these devices that, eventually, completely disappear from the vessel wall. Compared with DEB, BVS might be helpful in preventing early recoil. These issues are particularly attractive in patients with ISR because the implantation of another permanent metal layer can be avoided (9-12). Preliminary studies indicate that this strategy is safe and effective (9-16). However, previous studies assessing the value of BVS in patients with ISR were relatively small, retrospective in design, and did not include systematic late angiography (12-16).

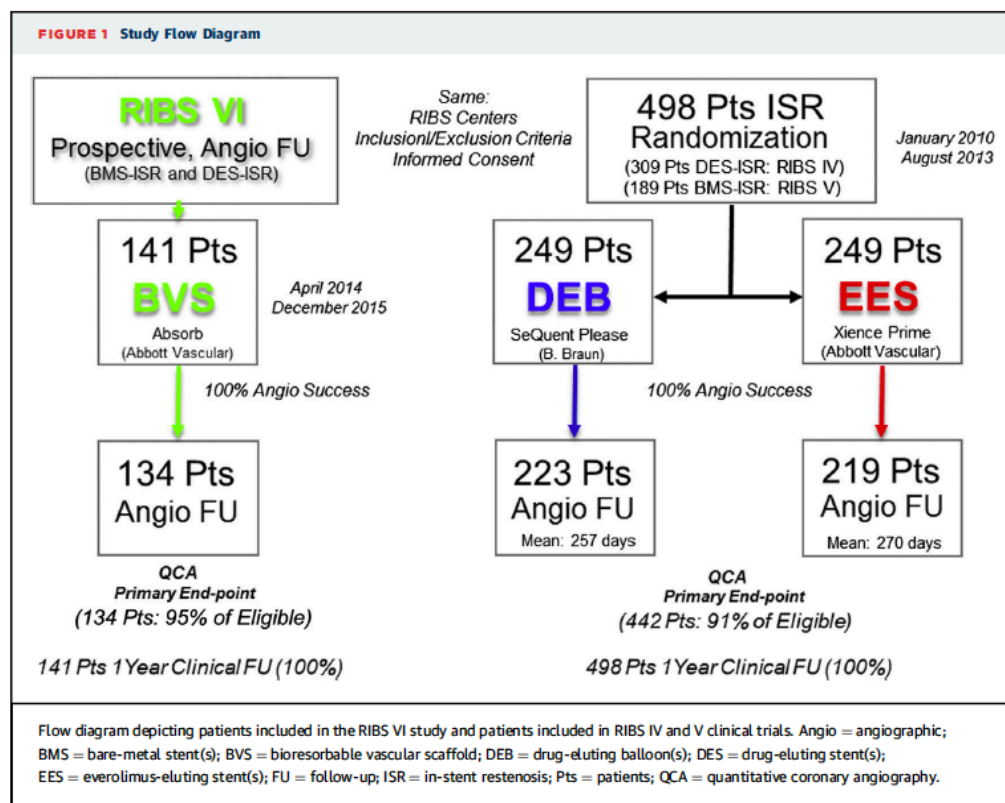
In this prospective multicenter study with mandated late angiographic surveillance, we sought to assess the value of BVS in patients presenting with ISR. In addition, we selected identical inclusion/exclusion criteria and the same methodology to that used in previous RIBS (Restenosis Intra-stent: drug-eluting Balloon vs everolimus-eluting Stent) studies (17,18) to be able to ascertain the relative value of BVS compared with DES and DEB in this challenging anatomic scenario.

METHODS

From April 2014 to December 2015 a total of 141 consecutive patients from 19 Spanish University centers, presenting with either BMS-ISR or DES-ISR, were prospectively enrolled in the RIBS VI study. Inclusion and exclusion criteria were similar to those in previous RIBS randomized trials (17,18). Namely, patients with angina or objective evidence of ischemia presenting with ISR (>50% diameter stenosis on visual assessment) were eligible. Patients with very long lesions (>32 mm in length) or small vessels (<2.5 mm in diameter) were excluded. Patients with a stent implanted very recently (<1 month), those with angiographic evidence or intracoronary thrombus or totally occluded vessels were also excluded. However, patients with multiple previous interventions (including stents) in the target lesions were eligible. Likewise, patients with edge-ISR were included when the stent edge was involved (intracoronary imaging was recommended in unclear cases). Patients with allergy to aspirin or thienopyridines and those with severe life-threatening conditions with a life expectancy <1 year were not included. Patients with severe renal failure, extensive peripheral arterial vascular disease, or other anticipated problems for the mandated late angiographic evaluation were also excluded (17,18).

RIBS VI was an independent, investigators-driven initiative developed within the RIBS program under the auspices of Working Group on Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology. The Hospital Universitario de La Princesa in Madrid was the coordinating center and the Spanish Society of Cardiology was the study promoter. An unrestricted research grant was obtained from Abbott Vascular. Written informed consent was obtained in all patients. The study protocol was approved by the ethics committees of the corresponding institutions (Online Appendix). The primary angiographic endpoint was the in-segment minimal lumen diameter at late angiographic follow-up.

The RIBS-V (Restenosis Intra-stent of bare-metal stents: drug-eluting Balloon vs everolimus-eluting Stent; NCT01239953) study compared DEB with everolimus-eluting stents (EES) in patients with BMS-ISR (17). The RIBS-IV (Restenosis Intra-stent of drug-eluting stents: drug-eluting Balloon vs everolimus-eluting Stent; NCT01239940) study compared DEB with EES in patients with DES-ISR (18). RIBS V allocated 189 patients with BMS-ISR to either DEB (n = 95) or EES (n = 94) (17). RIBS IV allocated 309 patients with DES-ISR to either DEB



(n = 154) or EES (n = 155) (18). The comparison of the results of RIBS VI with those previously obtained in RIBS IV and V was predefined in the study protocol (Figure 1).

INTERVENTIONS. The protocol for coronary interventions was similar to that used in previous RIBS trials (17,18). Briefly, patients were pretreated with aspirin and thienopyridines and during interventions received intravenous heparin targeting for an activated clotting time >250 s. Special care was taken to ensure optimal lesion pre-dilation before BVS implantation. In this regard major care was taken to treat the entire lesion length but avoid damaging the adjacent normal coronary segments. By protocol underexpanded stents were aggressively tackled with noncompliant balloons at very high pressures (17,18). As recommended, BVS were deployed slowly (progressive increments in pressure every 10 s) to completely cover the ISR lesion plus the injured segment. Post-dilation with high-pressure and non-compliant balloons was recommended but the use of balloons >0.5 mm larger than the nominal diameter

of the selected BVS was discouraged. A liberal use of intracoronary imaging was recommended, although the use of imaging was left at the discretion of the operator.

In all patients serial assessment of cardiac enzymes (creatinine-kinase levels [with MB fraction when abnormal], and troponins) and 12-lead electrocardiograms were obtained after the procedure (17,18). Dual antiplatelet therapy was recommended for 1 year.

FOLLOW-UP. Late angiographic assessment was scheduled at 6 to 9 months or earlier if clinically indicated. The same electronic case report forms and database of previous RIBS trials were used (17,18). An independent and blinded Clinical Event Committee adjudicated all adverse events after carefully reviewing the anonymized source documents. All patients were scheduled for late clinical follow-up; patients not coming back to the outpatient clinics were contacted by telephone using a structured questionnaire. Deaths were considered as cardiac unless a definitive noncardiac cause could be established. The diagnosis of myocardial infarction was based on the same

TABLE 1 Baseline Clinical, Angiographic, and Procedural Characteristics

	BVS (n = 141)	DEB (n = 249)	EES (n = 249)	p Value
Age, yrs	65 ± 10	67 ± 10	65 ± 10	0.07
Female	16 (11)	40 (16)	37 (15)	0.44
Risk factors				
Diabetes mellitus	72 (51)	105 (42)	85 (34)	0.004
Insulin-dependent	22 (16)	35 (14)	35 (14)	0.90
Hyperlipidemia	113 (80)	179 (72)	183 (74)	0.19
Hypertension	106 (75)	178 (72)	189 (76)	0.50
Ever smoked	53 (38)	145 (58)	157 (63)	0.001
Clinical features				0.95
Unstable angina	69 (49)	118 (47)	121 (49)	
Stable angina/silent ischemia	72 (51)	131 (53)	128 (51)	
Previous myocardial infarction	88 (62)	130 (52)	133 (53)	0.13
Previous bypass surgery	13 (9)	20 (8)	24 (10)	0.81
>1 intervention in target lesion	21 (15)	23 (9)	20 (8)	0.08
Time to restenosis, days	1,770 (401–3,911)	496 (240–1,639)	535 (212–1,842)	0.001
Ejection fraction, %	56 ± 13	58 ± 12	59 ± 11	0.26
Target artery				0.97
Left anterior descending	66 (47)	112 (45)	108 (43)	
Left circumflex	27 (19)	48 (19)	56 (23)	
Right coronary	44 (31)	80 (32)	77 (31)	
Saphenous vein graft	4 (3)	9 (4)	8 (3)	
Previous stent type				0.08
BMS	66 (49)	95 (38)	94 (38)	
DES	70 (51)	154 (62)	155 (62)	
Procedural characteristics				
Length previous stent, mm	20 ± 7	20 ± 7	20 ± 7	0.56
Length current device, mm	20 ± 6	20 ± 6	21 ± 8	0.33
Maximal pressure, bar	20 ± 4	18 ± 4	20 ± 4	0.001
Inflation time, s	67 ± 50	108 ± 48	62 ± 46	0.001
Balloon-to-artery ratio	1.20 ± 0.2	1.23 ± 0.2	1.19 ± 0.2	0.13
Angiographic success	141 (100)	249 (100)	249 (100)	1.00

Values are mean ± SD, n (%), or median (range).

BVS = bioresorbable vascular scaffold; DEB = drug-eluting balloon(s); EES = everolimus-eluting stent(s).

definition used in previous RIBS trials (17,18). Namely: 1) prolonged (>30 min) chest pain; 2) typical rise and fall in creatine-kinase levels (more than twice normal values, with elevated MB fraction); and 3) development of ischemic electrocardiogram changes (with or without new pathological Q waves) (17,18). By protocol all revascularization procedures during follow-up had to be clinically indicated (angina, noninvasive objective documentation ischemia, or abnormal [<0.80] fractional flow reserve). The angiograms of all patients undergoing revascularization during follow-up were carefully reviewed centrally to determine the exact location of the repeated intervention. Stent thrombosis was classified using the Academic Research Consortium definition (19).

ANGIOGRAPHIC ANALYSIS. Coronary angiograms were analyzed by trained personnel in a centralized core-laboratory using a systematic methodology

(17,18). ISR angiographic patterns were characterized using the Mehran et al. (20) and the American College of Cardiology/American Heart Association (21) classifications. Carefully selected, orthogonal projections (free from major overlapping side-branches and significant vessel foreshortening) were obtained following intracoronary nitroglycerin administration before, immediately after intervention, and at late follow-up. A validated edge-detection system was used for quantitative coronary angiography (CAAS II System, Pie Medical, Maastricht, the Netherlands) (17,18). All analyses encompassed in-lesion and in-segment (initial lesion + injured segment + 5 mm margins) measurements.

STATISTICAL ANALYSIS. Continuous data are presented as mean ± SD or median (25th to 75th percentile) as required after using the Kolmogorov-Smirnov test to assess normality. Continuous data were compared with the Student *t* test or the Wilcoxon rank-sum test as required. Categorical data are presented as counts and (%) and compared with the Pearson chi-square test or Fisher exact test. The potential influence of 10 pre-specified clinical and anatomic subsets on the primary angiographic endpoint (in-segment minimal lumen diameter at follow-up) was analyzed (17,18). Event-free survival after different interventions was estimated using Kaplan-Meier curves compared using the log-rank and Berslow exact tests. Multivariate linear mixed regression models adjusting for center, and Cox proportional hazards regression analyses, were performed to adjust for potential confounders in baseline characteristics among therapies in the different RIBS trials. All variables with differences ($p < 0.1$) at univariate analysis were entered in a backward stepwise model after excluding collinearity (center, age, diabetes, smoking, time to ISR, >1 intervention in target lesion, type of underlying stent [BMS vs. DES], lesion length, baseline minimal lumen diameter, % diameter stenosis, inflation time, and final pressure). Crude and adjusted risk ratio and hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) were obtained from exacts calculations from STATA. The SPSS version 15.00 (SPSS, Chicago, Illinois) statistical package was used. A *p* value <0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

Baseline clinical and angiographic characteristics of patients treated with BVS for ISR are presented in Table 1. Mean age was 65 years and 11% of patients were female. Importantly, one-half of the patients had diabetes mellitus and most patients presented

TABLE 2 Angiographic Findings

	BVS (n = 141)	DEB (n = 249)	EES (n = 249)	p Value
Qualitative features				
Mehran I vs. II-III-IV	70 (50), 71 (50)	135 (54), 114 (46)	133 (53), 116 (47)	0.67
B2-C lesion	63 (45)	117 (49)	120 (51)	0.80
Edge-ISR	25 (18)	42 (17)	46 (19)	0.89
Quantitative findings				
Before the procedure	(n = 141)	(n = 249)	(n = 249)	
Reference vessel diameter, mm	2.69 ± 0.4	2.61 ± 0.5	2.66 ± 0.5	0.29
Minimal lumen diameter, mm	0.93 ± 0.4	0.88 ± 0.4	0.82 ± 0.4	0.03
Stenosis, % of lumen diameter	64 ± 18	66 ± 16	69 ± 15	0.008
Lesion length, mm	11.9 ± 5.8	11.7 ± 6.5	11.9 ± 6.0	0.89
Diffuse lesion (>10 mm)	79 (56)	116 (47)	130 (53)	0.18
After the procedure (in segment)	(n = 141)	(n = 249)	(n = 249)	
Reference vessel diameter, mm	2.65 ± 0.4	2.62 ± 0.6	2.60 ± 0.5	0.63
Minimal lumen diameter, mm	2.10 ± 0.4	2.12 ± 0.4	2.28 ± 0.5	<0.001
Stenosis, % of lumen diameter	20 ± 9	18 ± 11	12 ± 10	<0.001
Acute gain, mm	1.16 ± 0.5	1.24 ± 0.5	1.47 ± 0.5	<0.001
After the procedure (in lesion)	(n = 141)	(n = 249)	(n = 249)	
Reference vessel diameter, mm	2.72 ± 0.4	2.66 ± 0.5	2.72 ± 0.5	0.28
Minimal lumen diameter, mm	2.20 ± 0.4	2.20 ± 0.4	2.49 ± 0.5	<0.001
Stenosis, % of lumen diameter	19 ± 9	17 ± 10	8 ± 12	<0.001
Acute gain, mm	1.27 ± 0.5	1.31 ± 0.5	1.68 ± 0.5	<0.001
At follow-up (in segment)	(n = 134)	(n = 223)	(n = 219)	
Reference vessel diameter, mm	2.65 ± 0.4	2.64 ± 0.5	2.69 ± 0.5	0.51
Minimal lumen diameter, mm	1.87 ± 0.5	1.88 ± 0.6	2.16 ± 0.7	<0.001
Stenosis, % of lumen diameter	29 ± 17	28 ± 22	19 ± 21	<0.001
Restenosis	15 (11)	35 (16)	19 (9)	0.07
Late loss, mm (mean/median)	0.23 ± 0.4/0.15 (0.008 to 0.32)	0.24 ± 0.6/0.10 (–0.16 to 0.50)	0.12 ± 0.6/0.03 (–0.20 to 0.29)	0.04/0.004
Loss index (mean/median)	0.19 ± 0.6/0.12 (0.004 to 0.30)	0.16 ± 0.6/0.09 (–0.14 to 0.38)	0.02 ± 0.6/0.24 (–0.14 to 0.18)	0.013/<0.001
Net gain, mm	1.10 ± 1.9	1.00 ± 0.7	1.33 ± 0.7	0.009
At follow-up (in lesion)	(n = 134)	(n = 223)	(n = 219)	
Reference vessel diameter, mm	2.68 ± 0.4	2.68 ± 0.5	2.78 ± 0.5	0.08
Minimal lumen diameter, mm	1.94 ± 0.5	1.94 ± 0.6	2.30 ± 0.7	<0.001
Stenosis, % of lumen diameter	27 ± 17	27 ± 22	17 ± 21	<0.001
Restenosis	11 (8)	33 (15)	17 (8)	0.03

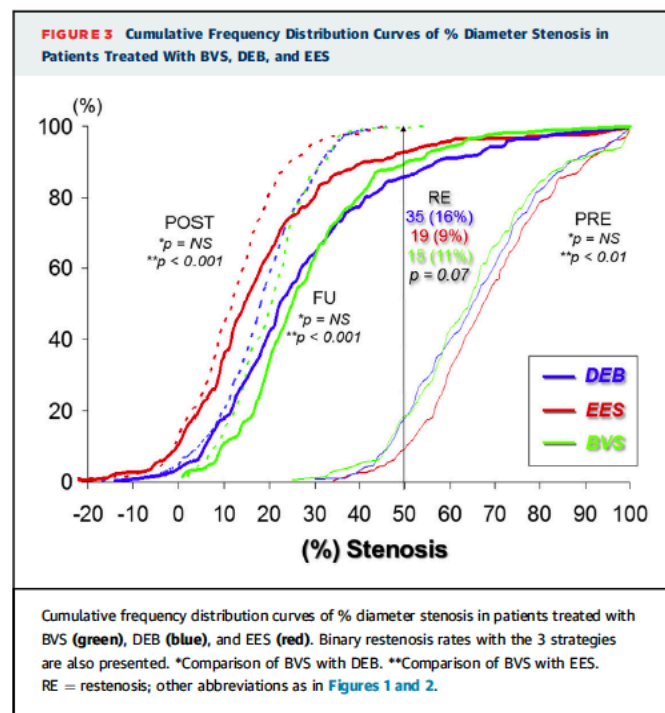
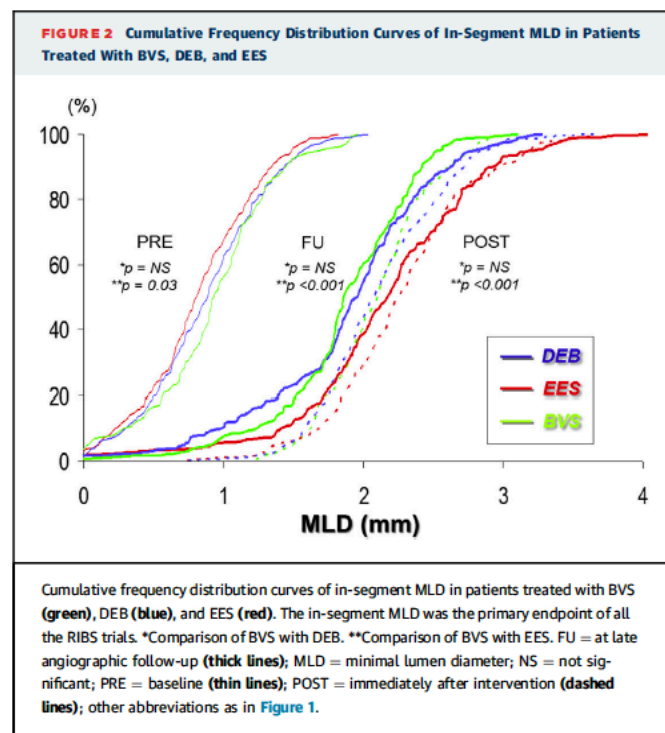
Values are n (%), mean ± SD, or median (range).

ISR = in-stent restenosis; other abbreviations as in Table 1.

relatively late after the initial intervention (Table 1). A total of 51% of patients had DES-ISR and 15% of them had required >1 intervention on the target lesion. A total of 50% of lesions had a diffuse pattern and 15% were edge-ISR. Before BVS implantation pre-dilation was performed in 97% of patients (mean pressure, 17.1 ± 4.5 bar), whereas post-dilation was performed in 66% of patients (mean pressure, 19.2 ± 5.1 bar). Angiographic success was obtained in all patients. For comparison, data from patients treated with DEB and EES in the RIBS IV and V trials are also presented (Table 1) (17,18).

Qualitative and quantitative angiographic findings of BVS in RIBS VI and of DEB and EES in RIBS IV and V trials are summarized in Table 2. Immediately after the procedure BVS results were similar to those of

DEB but poorer than those of EES both in the in-segment and in-lesion analyses. This was mainly a result of the larger acute gain achieved with EES compared with BVS and DEB. Angiographic follow-up of RIBS VI was obtained in 134 patients (95% of those eligible) similar to that achieved in previous RIBS studies. After BVS the in-segment minimal lumen diameter at follow-up (primary endpoint of the study) was 1.87 ± 0.5 mm, late lumen loss was 0.23 ± 0.4 mm, and binary restenosis rate was 11%. Interestingly, late angiographic findings of BVS and DEB were very similar (Table 2, Figures 2 and 3). However, late angiographic results of EES (including minimal lumen diameter, percent diameter stenosis, late lumen loss, and binary restenosis rate) were significantly better than those obtained with BVS and DEB

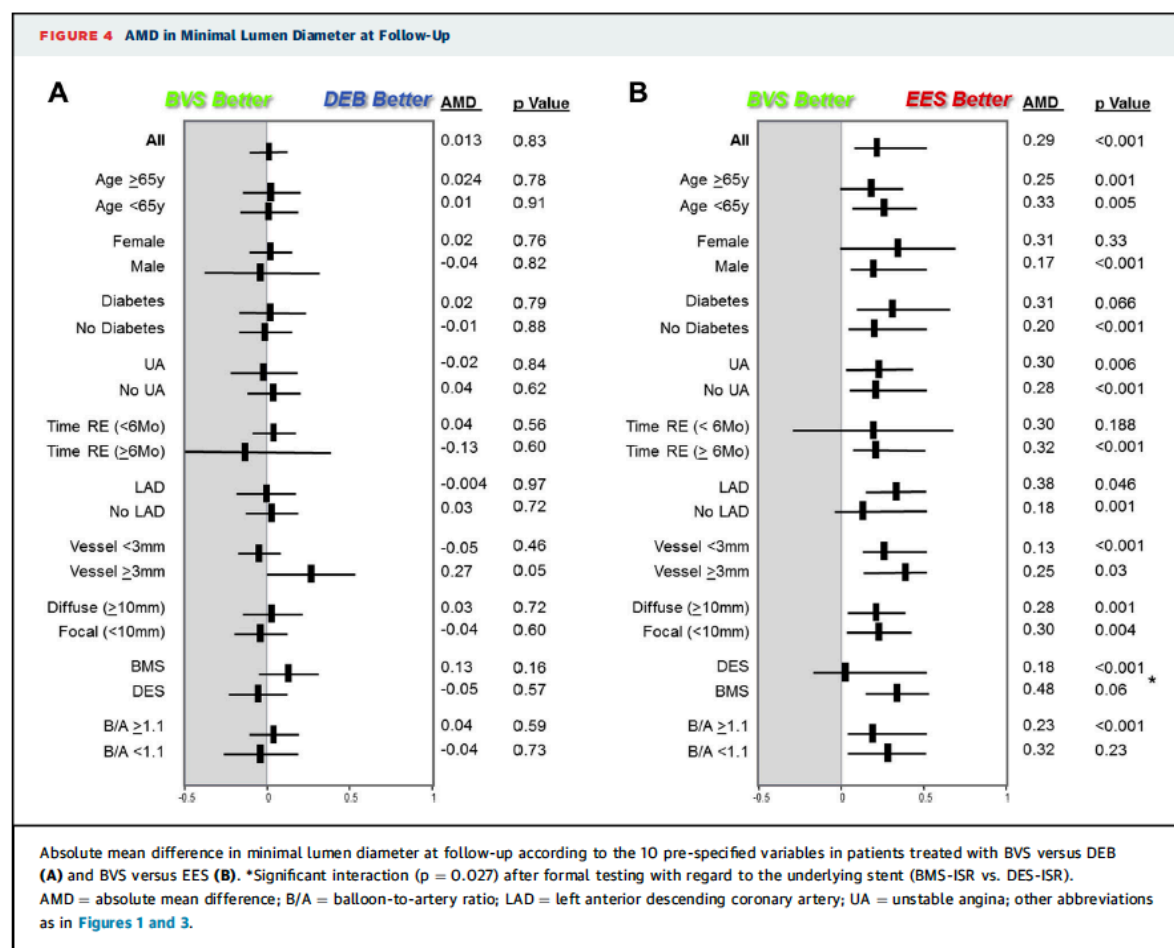


(Table 2, Figures 2 and 3). Importantly, after adjusting for differences in baseline characteristics and center, the minimal lumen diameter at follow-up after EES remained significantly larger than that observed after BVS (adjusted absolute mean difference, 0.32 mm; 95% CI: 0.11 to 0.46; $p < 0.0001$) whereas the results of BVS and DEB remained similar (adjusted absolute mean difference, 0.09 mm; 95% CI: -0.07 to 0.24; $p = 0.28$). The results of the primary endpoint (presented as differences in absolute in-segment minimal lumen diameter at follow-up) were relatively uniform and consistent across several pre-defined clinical and angiographic characteristics (Figure 4). After formal testing the only significant interaction among these therapies was in relation to the underlying stent (BMS-ISR vs. DES-ISR) in the BVS versus EES comparison (p for interaction = 0.027) (Figure 4).

Clinical results at 1 year were obtained in 100% of patients treated with BVS in RIBS VI (Table 3). At late follow-up, no patient died, 4 (2.8%) experienced a myocardial infarction, and 16 (11.3%) required target lesion revascularization. Of note, all patients undergoing revascularization at follow-up had angina or objective evidence of ischemia. One patient who voluntarily discontinued antiplatelet therapy 3 months after the intervention experienced a large anterior myocardial infarction as a result of definitive BVS thrombosis. Event-free survival, freedom from cardiac death, myocardial infarction, and target lesion revascularization at 1 year, was 86%. Clinical results of BVS were very similar to those obtained with DEB (Table 3, Figures 5 and 6). However, EES provided better clinical outcomes than either BVS or DEB, mainly because of a reduction in the need for target lesion revascularization (Table 3, Figures 5 and 6). Importantly, after adjusting for differences in baseline characteristics, target lesion revascularization (adjusted HR: 0.24; 95% CI: 0.09 to 0.66; $p = 0.006$), target vessel revascularization (adjusted HR: 0.38; 95% CI: 0.17 to 0.83; $p = 0.015$), and the combined clinical outcome measure (cardiac death, myocardial infarction and target lesion revascularization) (adjusted HR: 0.43; 95% CI: 0.19 to 0.93; $p = 0.03$) were significantly reduced with EES compared with BVS, whereas no differences were found in these outcome measures between BVS and DEB (adjusted HR: 0.62; 95% CI: 0.29 to 1.32; $p = 0.22$) (adjusted HR: 0.66; 95% CI: 0.33 to 1.30; $p = 0.23$) (adjusted HR: 0.71; 95% CI: 0.36 to 1.40; $p = 0.32$), respectively.

DISCUSSION

There are several main findings of this prospective multicenter study. First, BVS seem to represent a safe



novel therapeutic strategy for patients with ISR. Importantly, in this study procedural success was obtained in all patients. The systematic use of an adequate pre-dilation strategy seems to be of major value to ensure a successful BVS implantation in this scenario. The only single patient that experienced a late BVS thrombosis had prematurely discontinued the required dual antiplatelet therapy. This supports the safety of this strategy but also reinforces the relevance of ensuring adequate therapeutic counseling after BVS implantation. Second, BVS constitute an effective new therapeutic modality in this challenging anatomic setting. Clinical recurrences only occurred in 11.3% of patients that required target lesion revascularization during follow-up. Third, late angiographic findings after BVS implantation were favorable. This is of interest because the 6- to 9-month time frame used to obtain the late

angiographic follow-up was selected before complete reabsorption of the BVS was expected to occur. Therefore, it remains possible that angiographic findings might eventually improve later on following complete BVS disappearance. However, this issue remains completely speculative and further studies are required to elucidate this intriguing possibility.

Fourth, BVS seem to be equally effective for patients with BMS-ISR and DES-ISR. This is in contradistinction with some previous studies suggesting a poorer outcome after interventions in patients with DES-ISR than in those with BMS-ISR (5). Nevertheless, because of the relatively small sample size major caution is required during the interpretation of these findings. Fifth, in patients with ISR the results obtained with BVS are very similar to those achieved with DEB according to the pre-specified comparison with previous RIBS trials. Indeed, most late

TABLE 3 Major Adverse Clinical Events

	BVS (n = 141)	DEB (n = 249)	EES (n = 249)	DEB Versus BVS		EES Versus BVS	
				p Value	OR (95% CI)	p Value	OR (95% CI)
Hospital events							
Death	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1.00	—	—	—
Cardiac death	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1.00	—	—	—
Myocardial infarction	1 (0.7)	2 (0.8)	5 (2.0)	1.00	1.08 (0.22-5.4)	0.43	0.77 (0.53-1.10)
TLR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	—	—
TVR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	—	—
Composite MACE (TLR)	1 (0.7)	2 (0.8)	5 (2.0)	1.00	1.08 (0.22-5.4)	0.43	0.77 (0.53-1.10)
Composite MACE (TVR)	1 (0.7)	2 (0.8)	5 (2.0)	1.00	1.08 (0.22-5.4)	0.43	0.77 (0.53-1.10)
Composite MAE (TVR)	1 (0.7)	2 (0.8)	5 (2.0)	1.00	1.08 (0.22-5.4)	0.43	0.77 (0.53-1.10)
Events at 9 months							
					HR (95% CI)		HR (95% CI)
Death	0 (0.0)	6 (2.4)	3 (1.2)	0.29	—	0.45	—
Cardiac death	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0.67	—	0.39	—
Myocardial infarction	4 (2.8)	7 (2.8)	6 (2.4)	0.99	1.00 (0.29-3.42)	0.81	0.85 (0.24-3.02)
TLR	11 (7.8)	23 (9.2)	7 (2.8)	0.62	1.19 (0.58-2.46)	0.03	0.35 (0.14-0.91)
TVR	13 (9.2)	26 (10.4)	13 (5.2)	0.66	1.16 (0.60-2.26)	0.14	0.56 (0.26-1.21)
Composite MACE (TLR)	13 (9.2)	28 (11.2)	13 (5.2)	0.51	1.25 (0.65-2.41)	0.15	0.56 (0.26-1.21)
Composite MACE (TVR)	14 (9.9)	31 (12.4)	19 (7.6)	0.43	1.28 (0.68-2.41)	0.45	0.77 (0.39-1.53)
Composite MAE (TVR)	14 (9.9)	35 (14.1)	21 (8.4)	0.23	1.45 (0.78-2.69)	0.64	0.85 (0.43-1.67)
Events at 1 yr							
Death	0 (0.0)	7 (2.8)	4 (1.6)	0.25	—	0.39	—
Cardiac death	0 (0.0)	3 (1.2)	2 (0.8)	0.46	—	0.19	—
Myocardial infarction	4 (2.8)	8 (3.2)	6 (2.4)	0.84	1.14 (0.34-3.77)	0.85	0.85 (0.24-3.01)
TLR	16 (11.3)	26 (10.4)	8 (3.2)	0.86	0.95 (0.51-1.77)	0.002	0.27 (0.12-0.64)
TVR	19 (13.5)	31 (12.4)	15 (6.0)	0.85	0.95 (0.53-1.67)	0.02	0.44 (0.22-0.87)
Composite MACE (TLR)	18 (12.8)	32 (12.9)	15 (6.0)	0.92	1.03 (0.58-1.83)	0.03	0.46 (0.23-0.92)
Composite MACE (TVR)	20 (14.2)	36 (14.5)	22 (8.8)	0.88	1.00 (0.60-1.80)	0.12	0.62 (0.34-1.13)
Composite MAE (TVR)	20 (14.2)	40 (16.1)	24 (9.6)	0.59	1.16 (0.68-1.98)	0.19	0.67 (0.37-1.22)

Values are n (%). Patients with more than 1 event are counted only once for the composite clinical endpoint, although each event is listed separately in the corresponding category. p values from Cox analysis. Empty fields = undefined.

CI = confidence interval; HR = hazard ratio (events at follow-up); MACE = major adverse cardiac event(s) (cardiac death, myocardial infarction, target vessel revascularization); MAE = major adverse events (death, myocardial infarction, target vessel revascularization); OR = odds ratio; RR = risk ratio (hospital events); TLR = target lesion revascularization; TVR = target vessel revascularization; other abbreviations as in [Table 1](#).

angiographic parameters and target lesion revascularization rates were very similar with the 2 strategies. Moreover, the late angiographic and clinical results remained also similar after adjusting for the differences in baseline characteristics. This is of major relevance because currently clinical practice guidelines recommend DEB as a first-line therapy for these patients (1). However, further studies with longer clinical follow-up are required to definitively establish the relative efficacy of these interventions that do not required implantation of an additional metal layer (leave nothing behind strategies). Finally, the angiographic and clinical results of BVS seem to be inferior to those obtained with EES. Notably, the angiographic and clinical superiority of the EES over BVS remained statistically significant after carefully adjusting for potential confounders.

PREVIOUS STUDIES OF BVS IN PATIENTS WITH ISR. Information on the safety and efficacy of BVS in

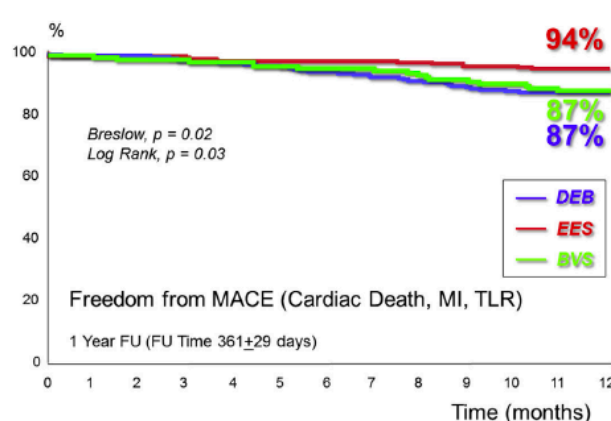
patients with ISR is scarce. Some case reports and preliminary small series suggested the potential value of BVS in these patients (9-12). In a pilot study we used optical coherence tomography to guide BVS implantation in 15 consecutive patients with ISR (12). In these patients the use of this imaging technique proved to be of help to optimize BVS results. In this small series, however, a patient with suboptimal initial result, caused by severe resistant under-expansion, experienced a subacute BVS thrombosis (12). A 2-center Italian registry reported results in 27 patients with ISR (31 lesions) treated with BVS (13). A diffuse pattern of ISR was found in 70% of cases. Procedural success was obtained in all patients. At 1-year follow-up, 1 patient died of noncardiac causes, another from possible BVS thrombosis, and 3 patients (11.1%) required target vessel revascularization (13). In addition, Jamshidi et al. (14) reported the use of BVS in a single-center observational series including 65 patients with 84 ISR lesions (94% DES-ISR).

Procedural success was achieved in all patients. Interestingly, although post-dilation was only performed in one-half of the patients, when this strategy was selected very high pressures (mean 27 bar) were used. Clinical follow-up was obtained in all patients at 6 months and in 49 patients (75%) at 1 year. During this time period 2 patients died from noncardiac causes and another developed a myocardial infarction but no patient experienced BVS thrombosis. Rates of target lesion revascularization at 6 and 12 months were 3.1% and 12.1%, respectively (14). Of interest, in this series all patients requiring repeat target vessel revascularization initially presented with adverse (proliferative or occlusive) ISR patterns (14). Finally, another recent multicenter Italian study (15,16) included 116 patients (127 ISR lesions) treated with BVS. Most lesions were DES-ISR and had a diffuse angiographic pattern. Procedural success was achieved in all patients. At 15-month follow-up, the incidence of the device-oriented composite endpoint (cardiac death, target-vessel myocardial infarction, and ischemia-driven target lesion revascularization) was 9.1%, with no differences between patients presenting with DES-ISR (10.9%) and BMS-ISR (6.4%) (15,16). Overall, 9 patients (7.6%) required target vessel revascularization for ischemia, 3 (2.7%) developed a myocardial infarction (only 1 target vessel-related myocardial infarction), 2 patients experienced a definitive/probable BVS thrombosis, and 4 patients (3.3%) died (3 cardiac deaths) (15,16). This relatively large study is of clinical interest, although only patients selected to be treated with BVS during the study period were included. In addition, events were site-reported and not adjudicated by a central clinical events committee (16). Finally, systematic late angiographic surveillance was not obtained in any of these previous studies, thus the information on the efficacy of this strategy remains limited (12-16).

FURTHER INSIGHTS AND CLINICAL IMPLICATIONS. This is the first prospective study assessing the value of BVS in patients with ISR that includes systematic angiographic surveillance. In addition, because the same methodology of previous RIBS studies was selected (17,18) and appropriate adjustments for potential confounders were performed, the current study provides novel unique insights on the relative value of BVS compared with DEB and EES in this scenario. This is of major relevance because both DEB and EES currently represent the recommended strategies for these patients (1).

Treatment of patients with DES-ISR is more challenging than treatment of patients with BMS-ISR (3,4).

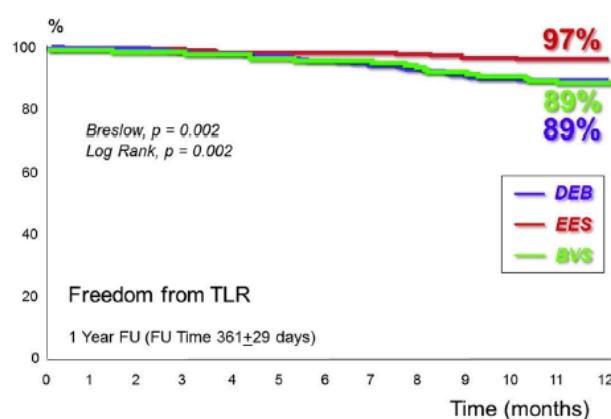
FIGURE 5 Freedom From the Combined Clinical Endpoint (Cardiac Death, Myocardial Infarction, and Target Lesion Revascularization)



Freedom from the combined clinical endpoint (cardiac death, myocardial infarction, and target lesion revascularization). MACE = major adverse cardiac event(s); MI = myocardial infarction; TLR = target lesion revascularization; other abbreviations as in Figure 1.

In patients with BMS-ISR the RIBS V randomized study (18) demonstrated that EES provide superior late angiographic results compared with DEB. Although clinical outcomes at 1 year were similar with the 2 strategies, a marginal benefit regarding target lesion revascularization in favor of EES was found at 3 years (22). However, in patients with DES-ISR, the RIBS IV randomized study demonstrated the

FIGURE 6 Freedom From Target Lesion Revascularization



Abbreviations as in Figures 1 and 5.

superiority of EES compared with DEB regarding both late angiographic findings and long-term clinical outcomes.

Our current findings suggest the feasibility, safety, and efficacy of BVS in patients with ISR. This novel strategy provides satisfactory late clinical and angiographic results in these patients. Our findings also suggest that BVS are equivalent to DEB with regard to 1-year clinical and angiographic outcomes. Notably, both strategies avoid the need for implanting an additional permanent metal layer (“leave nothing behind” strategies). Our findings also indicate that EES remain superior to BVS regarding late angiographic findings and also 1-year clinical outcomes. The difference was mainly driven by a reduced need of target lesion revascularization after EES. The larger acute gain and the smaller late loss obtained with EES seem to account for the superiority of this strategy. However, randomized head-to-head studies are required to confirm the relative value of these therapeutic modalities in patients with ISR.

It is important to keep in mind that in patients with de novo lesions several randomized clinical trials comparing BVS with EES initially yield similar results. However, the extended follow-up of these trials, together with information gathered by recent meta-analyses, suggested that BVS are indeed associated with a small, yet significant, higher risk of stent thrombosis (23–25). Late structural deterioration of the BVS might occasionally obstruct the lumen. In addition, these studies also suggested that acute and late angiographic findings were superior with EES compared with BVS. Our findings comparing BVS with EES in an ISR anatomic substrate seem to be largely concordant with the results previously seen in de novo lesions. Nevertheless, in patients with ISR the use of multiple additional metal layers does not represent a particularly attractive strategy (5). Therefore, DEB or BVS may be considered not only adequate, but also as attractive alternatives for selected patients with ISR. The evidence supporting the efficacy of DEB in this scenario is overwhelming (1,6–8,17,18), whereas the available information on the value of BVS in patients with ISR still remains limited (12–16). Importantly, in de novo lesions BVS seem to be less effective in small vessels (12–16). This problem might be of particular concern in patients with ISR, frequently with small vessels, where the problem of strut “overcrowding” may be facilitated by the size of current BVS struts. However, by protocol, small

vessels were excluded from our study and adequate pre- and post-dilation was recommended. In addition, very diffuse ISR were not included in RIBS VI. Again, because of the strut size, overlapping BVS would seem as less attractive than overlapping EES or DEB treatment in these patients, but additional studies are required to address this issue. These technical considerations, however, should be kept in mind when BVS are considered for the treatment of patients with ISR.

STUDY LIMITATIONS. First, RIBS VI was not a randomized trial and its size was relatively small. Nevertheless, this remains the largest study assessing the value of BVS in patients with ISR. In addition, although we used similar inclusion/exclusion criteria, methodology of analysis, and selected the same sites involved in prior RIBS trials, the possibility of selection bias cannot be completely excluded. Likewise, despite careful adjustment for baseline characteristics, the comparison of BVS with EES and DEB in previous RIBS trials (17,18) may be limited by the presence of unmeasured confounders. Besides, the study is largely unpowered for subgroup analyses and for the assessment of most individual endpoints. Larger studies with a longer clinical follow-up are required to definitively establish the role of BVS in patients with ISR. In particular, the concerns regarding a potential increased risk of very-late (>1 year) thrombosis after BVS implantation in this complex scenario should be dissipated in further studies. Finally, only randomized head-to-head studies are able to ascertain the relative efficacy of BVS compared with DEB and EES in these patients.

CONCLUSIONS

The results of the current study suggest that BVS are safe and effective in patients with ISR. In addition, our findings indicate that, in this challenging anatomic scenario, the late angiographic and clinical outcomes of BVS are similar to those obtained with DEB but remain poorer than those achieved with EES.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dr. Fernando Alfonso, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto Investigación Sanitaria Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Calle de Diego de León, 62, 28006 Madrid, Spain. E-mail: falf@hotmail.com.

PERSPECTIVES

WHAT IS KNOWN? Current clinical practice guidelines recommend the use of either DEB or DES in patients with ISR. The value of BVS in this scenario remains unsettled.

WHAT IS NEW? BVS are safe and effective in patients with ISR. In patients with ISR, BVS provide late angiographic and clinical outcomes similar to DEB. However, in

this setting the long-term angiographic and clinical efficacy of EES are superior to that obtained with BVS.

WHAT IS NEXT? A longer follow-up is required to confirm the safety and efficacy of this novel strategy. Further studies are required to assess the value of other types of BVS.

REFERENCES

- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–619.
- Jiménez-Quevedo P, Serrador A, Pérez de Prado A, et al. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 25th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990–2015). *Rev Esp Cardiol* 2016;69:1180–9.
- Alfonso F, Fernandez C. Second-generation drug-eluting stents. Moving the field forward. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:26–9.
- Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1897–907.
- Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2659–73.
- Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006;355:2113–24.
- Byrne RA, Neumann FJ, Mehili J, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;381:461–7.
- Siontis GC, Stefanini GG, Mavridis D, et al. Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;386:655–64.
- Grasso C, Attizzani GF, Patané M, Ohno Y, Capodanno D, Tamburino C. First-in-human description of everolimus-eluting bioabsorbable vascular scaffold implantation for the treatment of drug-eluting stent failure: insights from optical coherence tomography. *Int J Cardiol* 2013;168:4490–1.
- Alfonso F, Nuccio J, Cuevas C, Cardenas A, Gonzalo N, Jimenez-Quevedo P. Treatment of coronary in-stent restenosis with bioabsorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2875.
- Deora S, Shah S, Pancholy S, Patel T. Bioresorbable vascular scaffold for coronary in-stent restenosis: a novel concept. *Indian Heart J* 2014;66:459–61.
- Rivero F, Bastante T, Cuesta J, Benedicto A, Restrepo JA, Alfonso F. Treatment of in-stent restenosis with bioresorbable vascular scaffolds: optical coherence tomography insights. *Can J Cardiol* 2015;31:255–9.
- Moscarella E, Varricchio A, Stabile E, et al. Bioabsorbable drug-eluting vascular scaffold for the treatment of coronary in-stent restenosis: a two center registry. *Cardiovasc Revasc Med* 2015;16:401–5.
- Jamshidi P, Nyffenegger T, Sabti Z, et al. A novel approach to treat in-stent restenosis: 6- and 12-month results using the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold. *Eurointervention* 2016;11:1479–86.
- Moscarella E, Varricchio A, Stabile E, et al. Bioresorbable vascular scaffold implantation for the treatment of coronary in-stent restenosis: results from a multicenter Italian experience. *Int J Cardiol* 2015;199:366–72.
- Moscarella E, Ielasi A, Granata F, et al. A long-term clinical outcomes after bioresorbable vascular scaffold implantation for the treatment of coronary in-stent restenosis: a multicenter Italian experience. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003148.
- Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent in-stent restenosis: the RIBS V clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1378–86.
- Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents. The RIBS IV clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:23–33.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end-points in coronary stent trials. A case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344–51.
- Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis. Classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872–8.
- Alfonso F, Cequier A, Angel J, et al. Value of the American College of Cardiology/American Heart Association angiographic classification of coronary lesion morphology in patients with in-stent restenosis. *Am Heart J* 2006;151:681.e1–9.
- Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, García Del Blanco B, et al. Long-term results of everolimus-eluting stents versus drug-eluting balloons in patients with bare-metal in-stent restenosis: 3-year follow-up of the RIBS V clinical trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016;9:1246–55.
- Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2016;387:537–44.
- Stone GW, Gao R, Kimura T, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet* 2016;387:1277–89.
- Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet* 2016;388:2479–91.

KEY WORDS bare-metal stent(s), drug-eluting balloon(s), drug-eluting stent(s), in-stent restenosis

APPENDIX For supplemental materials, please see the online version of this article.

10.4 ESTUDIO RIBS VI SCORING

Original article 1

Scoring balloon predilation before bioresorbable vascular scaffold implantation in patients with in-stent restenosis: the RIBS VI 'scoring' study

Fernando Alfonso^{a,*}, Javier Cuesta^{a,*}, Bruno García del Blanco^b, Francisco Bosa^c, Armando Pérez de Prado^d, Mónica Masotti^e, Ramiro Trillo^f, José Ramón Rumoroso^g, Raul Moreno^h, Angel Cequierⁱ, Hipólito Gutiérrez^j, Arturo García Touchard^k, José Ramón López-Mínguez^l, Javier Zueco^m, Antonio Serraⁿ, Maite Velázquez^o, César Morís^p, Teresa Bastante^a, Marcos García-Guimaraes^a, Fernando Rivero^a and Cristina Fernández-Pérez^q;

on behalf of the Restenosis Intrastent: Bioresorbable Vascular Scaffolds Treatment with Scoring Balloon Pre-dilatation (RIBS VI 'Scoring') Study Investigators (under the auspices of the Interventional Cardiology Working Group of the Spanish Society of Cardiology)

AQ2

Background Currently drug-eluting stents (DESs) and drug-eluting balloons are recommended in patients with in-stent restenosis (ISR). However, the efficacy of bioresorbable vascular scaffolds (BVS) after scoring balloon (SCB) predilation in these patients is unknown.

Methods RIBS VI (NCT02672878) and RIBS VI 'Scoring' (NCT03069066) are prospective multicentre studies assessing the value of BVS in patients with ISR. Inclusion and exclusion criteria were identical in both studies. Results of conventional BVS implantation (112 patients) were compared with those obtained with systematic SCB therapy before BVS (108 patients). Angiographic follow-up was scheduled for all patients.

Results On late angiography (93% of eligible patients) the in-segment minimal lumen diameter (primary end-point) (1.88 ± 0.5 vs. 1.90 ± 0.4 mm, $P = 0.81$), % diameter stenosis (28 ± 17 vs. $29 \pm 15\%$), late lumen loss (0.23 ± 0.4 vs. 0.22 ± 0.4 mm) and binary restenosis rate (8.5 vs. 9.3%) were similar in the conventional BVS and SCB + BVS groups, respectively. At 1-year follow-up (100% of patients) target lesion revascularization (TLR) requirement (9.8 vs. 11.1%) was similar with the two strategies. Freedom from cardiac death, myocardial infarction and TLR was 88% and 87%, respectively. Results remained unchanged after adjusting for potential baseline confounders and were consistent in 10 prespecified subgroups.

Conclusion This study suggests that results of conventional BVS implantation in patients with ISR are not improved by systematic predilation with SCB. ClinicalTrials.gov ID: NCT02672878 (RIBS VI) and NCT03069066 (RIBS VI 'Scoring'). *Coron Artery Dis* XXX: 000–000 Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Coronary Artery Disease 2020, XXX:000–000

Keywords: drug-eluting balloons, drug-eluting stents, in-stent restenosis

^aHospital Universitario de La Princesa, CIBER-CV, Madrid, ^bHospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, CIBER-CV, ^cHospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Universidad de La Laguna, ^dHospital Universitario de León, León, ^eHospital Clínic Barcelona, Barcelona, ^fHospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, CIBER-CV, ^gHospital de Galdakao, Vizcaya, ^hHospital Universitario La Paz, Madrid, ⁱHospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, ^jHospital Universitario de Valladolid, Valladolid, ^kHospital Universitario de Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, ^lHospital Universitario de Badajoz, Badajoz, ^mHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, ⁿHospital Universitario San Pau, Barcelona, ^oHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, ^pHospital Universitario Central de Asturias, Oviedo and ^qHospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spain

Correspondence to Fernando Alfonso, MD, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto Investigación Sanitaria, Instituto Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid, c/ Diego de León 62, Madrid 28006, Madrid, Spain
E-mail: falf@hotmail.com

AQ3

*Fernando Alfonso and Javier Cuesta contributed equally to the writing of this article.

Received 23 March 2020 Accepted 4 April 2020

Introduction

In-stent restenosis (ISR) remains a major limitation of coronary interventions even in the drug-eluting stent (DES) era [1,2]. Although infrequent, treatment of

Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website, www.coronary-artery.com.

patients presenting with ISR is challenging and associated with worse long-term clinical and angiographic results compared with treatment of de novo lesions [3,4]. Results are particularly adverse in patients suffering from ISR of DES [1,2]. Recent revascularization guidelines suggest the use of DES or drug-eluting balloons (DEB) in patients with ISR (Recommendation IA) [5]. In these patients, adequate predilation and optimization of final results are considered of paramount importance [1,2].

Recently, the value of bioresorbable vascular scaffolds (BVS) in patients with ISR has also been suggested [6–11]. The rationale is to benefit from the strong antiproliferative properties of these devices that eventually vanish from the vessel wall, thus avoiding the need of another metal layer [6–11]. In the RIBS VI study, we prospectively evaluated the safety and efficacy of BVS in patients with ISR [11]. In that study, BVS provided similar late angiographic and clinical outcomes compared with DEB. However, the two ‘leave nothing behind’ strategies (namely DEB and BVS) yielded inferior clinical and angiographic results compared with new-generation DES [11].

Classical studies suggest the value of cutting or scoring balloon (SCB) predilation in patients with ISR, either as a stand-alone modality or to prepare the lesion before a definitive therapy [1,2]. Interestingly, the ISAR-DESIRE four randomized trial [12] demonstrated that in these patients the systematic use of SCB before DEB treatment improved the long-term angiographic results. Against in this background, we hypothesized that SCB could also help to improve the results of BVS in patients with ISR. Therefore, the prospective RIBS VI ‘Scoring’ study was designed, using identical inclusion/exclusion criteria and methodology than the previous RIBS VI study [11], to ascertain the value of systematic SCB predilation before BVS implantation in this challenging anatomic setting.

Methods

From April 2014 to December 2015, a total of 141 consecutive patients from 19 Spanish University centers, presenting with either bare-metal stent (BMS)-ISR or DES-ISR, were prospectively enrolled in the RIBS VI study (ClinicalTrials.gov ID: NCT02672878) [11]. Subsequently, the RIBS VI ‘Scoring’ included a total of 79 consecutive patients with any type of ISR from January 2016 to September 2017 in 13 of these sites (ClinicalTrials.gov ID: NCT03069066) (Online appendix, Supplemental digital content 1, <http://links.lww.com/MCA/A364>). Inclusion and exclusion criteria were identical in both studies and similar to those of previous RIBS randomized trials [13,14]. Patients symptomatic or with evidence of ischemia presenting with ISR (>50% diameter stenosis on visual assessment) were eligible. Very diffuse ISR (>32 mm in length) and small vessels (reference vessel diameter <2.5 mm) were not included.

Patients with very recent stent implantation (<1 month) or angiographic images suggestive of thrombus or total coronary occlusion were excluded. In patients with edge-ISR involvement of stent edge had to be confirmed. In these patients, the use of intracoronary imaging was recommended [13,14].

In these two studies, BVS optimization was emphasized. In particular, under-expanded stents were aggressively tackled with high-pressure dilations and noncompliant balloons. In RIBS VI, the particular strategy of predilation and BVS optimization was left to the criteria of the local investigators. In 29 of these patients, SCB predilation was electively performed to prepare the ISR lesion. In RIBS VI ‘Scoring’, elective SCB predilatation was mandatory before BVS implantation. In cases where the SCB was unable to cross the lesion, predilation with a small balloon was performed. The use of additional compliant or noncompliant balloons, either after SCB predilation or after BVS implantation, was recommended to optimize final results.

RIBS VI and RIBS VI ‘Scoring’ were independent, investigators’ driven initiatives developed within the ‘RIBS Program’ under the auspices of Working Group on Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology. The two studies were performed sequentially [13,14]. The Hospital Universitario de La Princesa in Madrid, Spain, was the coordinating centre and the Spanish Society of Cardiology was the study promoter for both studies. An unrestricted research grant was obtained from Abbott Vascular and Spectranetis to provide support for the RIBS VI ‘Scoring’ study. All patients gave written informed consent. The study protocols were approved by all the Ethics Committees of the corresponding institutions (RIBS VI) and by a central Ethics Committee (coordinating centre) with subsequent information to the remaining committees (RIBS VI ‘Scoring’) according to current Spanish law. The comparison of the results of BVS implantation following conventional or SCB lesion preparation was predefined in the study protocol. The primary end-point was the comparison of the in-segment minimal lumen diameter at late angiographic follow-up.

Interventions

Patients were treated with aspirin and thienopyridines before interventions. Special care was taken to ensure optimal lesion predilation before BVS implantation. Attention was paid to treat the entire lesion length but avoiding damaging adjacent normal coronary segments. Under-expanded stents were aggressively tackled with noncompliant balloons at very high pressures [13,14]. The use of the AngioSculpt device (Spectranetics, Colorado Springs, Colorado) was recommended in the SCB strategy but other SCBs or cutting balloons were also allowed. BVS were slowly deployed aiming to cover the ISR lesion and the adjacent injured segment. Postdilation

with high-pressure and noncompliant balloons were recommended but the use of balloons >0.5 mm larger than the nominal BVS diameter was discouraged. Procedural guidance using intracoronary imaging was recommended but eventually left at the operator's discretion.

Serial determinations of cardiac biomarkers and 12-lead electrocardiograms were obtained after the procedure [13,14]. Dual antiplatelet therapy was recommended for 1 year.

Follow-up

Late angiographic surveillance was scheduled at 6–9 months or earlier if clinically required. Clinical follow-up was carefully explained to patients before discharge. Patients not showing up at the scheduled clinical visits were contacted by telephone using a structured questionnaire. An independent Clinical Events Committee, blinded to the therapeutic strategy, adjudicated all adverse events after reviewing the anonymized source documents. Deaths were considered as cardiac unless a definitive noncardiac cause could be determined. Myocardial infarction was defined with the same criteria of previous RIBS trials [13,14]. By protocol all revascularizations during follow-up had to be clinically indicated (angina, objective ischemia or a fractional flow reserve <0.8). Angiograms of patients requiring repeated revascularization during follow-up were centrally reviewed to verify the site of the repeated procedure. Stent thrombosis was defined using the Academic Research Consortium classification [15].

Angiographic analysis

All angiograms were analyzed in a centralized core-lab by experienced personnel using standard methodology [11,13,14]. Angiographic patterns of ISR were characterized using the Mehran [16] and the ACC/AHA [17] classifications. Orthogonal angiographic projections were obtained after administration of intracoronary nitroglycerin. Carefully selected matched views were obtained before, after the procedure and at follow-up. A validated edge-detection system was used for quantitative angiographic analysis (CAAS II System, Pie Medical, Maastricht, The Netherlands) [1,13,14]. In-lesion and in-segment (lesion + injured segment + 5 mm margins) analyses were performed.

Statistical analysis

Continuous data distribution was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test, presented as mean (\pm SD) or median (from 25th to 75th percentiles) and compared with the Student's *t*-test or the Wilcoxon rank-sum test, as required. Categorical variables (counts and percentages) were compared with the Pearson's Chi-squared test or Fisher's exact tests. Based on previous studies, a late in-segment minimal lumen diameter after BVS of 1.80 ± 0.5 mm and after SCB + BVS of 2.10 ± 0.5 mm was

estimated [11,13,14]. To obtain a 90% power to detect differences in the primary endpoint, 85 patients per group were required [11,13,14]. To account for potential losses in late angiography (15%), a total of 200 patients were required. The potential influence of 10 prespecified variables on the primary angiographic end-point (in-segment minimal lumen diameter at follow-up) was evaluated [11,13,14]. Sensitivity analysis were performed (a) to assess the potential role of the type of scoring device used and (b) excluding the 29 patients pretreated with SCB in RIBS VI. Event-free survival was estimated using Kaplan–Meier curves and compared using the log-rank and Breslow's exact tests. Multivariate linear regression models and proportional hazards Cox regression analyses were performed to adjust for the influence of potential confounders in baseline characteristics among therapies. All variables with differences ($P < 0.1$) at univariate analysis (gender, previous stent length, DES-ISR, maximal dilation pressure) were entered in a backwards stepwise model after excluding collinearity. Crude and adjusted (adj.) RR and HR (with 95% CI) are presented using exact calculations. The SPSS (version 15.00) statistical package was used for statistical analyses. A $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The study flow diagram is presented in Fig. 1. Baseline clinical and angiographic characteristics are presented in Table 1. Clinical characteristics were well-balanced in the two groups but female patients were more frequent in the SCB + BVS group. Coronary risk factors were highly prevalent, including diabetes that was present in half of the patients. Half of the patients presented with unstable angina, most lesions were located in in the left anterior descending coronary artery and, overall, left ventricular ejection fraction was normal. DES-ISR was more frequent in the SCB-BVS group (Table 1). Procedural characteristics were similar, although higher maximal dilation pressures were used in the conventional BVS group (20 ± 4 vs. 19 ± 4 bar, $P = 0.03$).

On qualitative assessment, lesions characteristics were similar in both groups (Table 2). On quantitative coronary angiography, baseline lesion characteristics were also similar in both groups (Table 2). Most lesions had a diffuse pattern. After the procedure, angiographic results were similar in the two groups both in the in-segment and in-lesion analyses (Table 2). Late angiographic surveillance (median 248 days, similar in both groups) was obtained in 203 patients (93% of those eligible) (106 and 97 of the conventional BVS and SCB-BVS groups, respectively) (Fig. 1). The in-segment-minimal lumen diameter at follow-up (primary end-point of the study) was similar in the conventional BVS and SCB + BVS groups (1.88 ± 0.5 vs. 1.90 ± 0.4 mm, $P = 0.81$) [absolute difference 0.016 mm (95% CI -0.11 – 0.15)] (Fig. 2). Results remain similar after adjusting for the differences

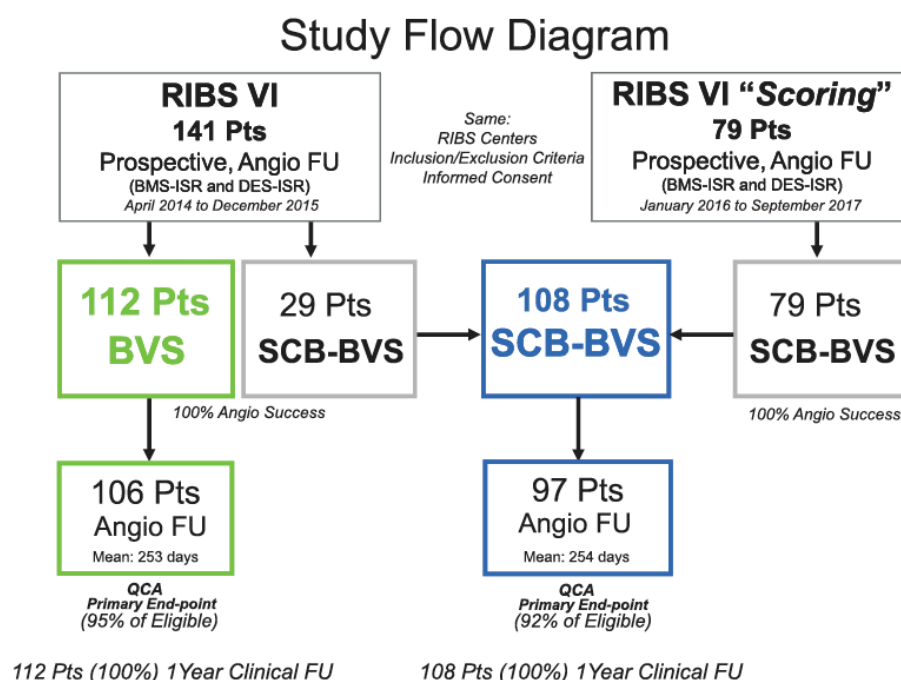
F1

T1

T2

F2

Fig. 1



AQ5 Flow diagram depicting patients (Pts) included in the RIBS VI and RIBS VI 'Scoring' studies. Angio, angiographic; BVS, bioresorbable vascular scaffold; BMS, bare-metal stent; DES, drug-eluting stent; FU, follow-up; ISR, in-stent restenosis; Pts, patients; QCA, quantitative coronary angiography; SCB, scoring balloon.

in baseline characteristics [adj. absolute mean difference in in-segment minimal lumen diameter 0.015 mm (−0.15–0.18), $P = 0.86$] in the conventional BVS and SCB-BVS groups, respectively. Figure 3 illustrates late lumen loss. The binary restenosis rate was also similar in both groups [9 (8.5%) vs. 9 (9.3%), $P = 0.84$]. All other relevant angiographic findings, including percent diameter stenosis, loss index and net gain were also similar in both groups (Fig. 4, Table 2). Results were consistent in the in-lesion analysis (Table 2). Figure 5 displays the primary angiographic endpoint according to the 10 prespecified variables showing no significant interaction of treatment effect in any of the subgroups. Finally, consistent results for the primary angiographic end-point and for the combined clinical outcome measure were found in the sensitive analyses considering the following: (a) the type of SCB used and (b) excluding 29 patients treated with SCB in RIBS VI.

One-year clinical follow-up was obtained in all patients (220, 100%). Table 3 presents clinical events. Hospital stay was uneventful in all but one patient in the conventional BVS group suffered a myocardial infarction. At 1 year target lesion revascularization (TLR) [11 (9.8%) vs. 12 (11.1%), $P = 0.74$; HR 0.87, 95% CI 0.38–1.97] and the combined clinical endpoint of cardiac death, myocardial

infarction and TLR [13 (11.6%) vs. 14 (13.0%), $P = 0.79$; HR 0.90, 95% CI 0.42–1.92] were similar in the conventional and SCB-BVS groups, respectively. Event-free survival curves are displayed in Figs. 6 and 7. Only one definite stent thrombosis occurred at 3 months in the conventional BVS group (0.9%) and one possible stent thrombosis (sudden death at 5 months) occurred in SCB-BVS group (0.9%).

Importantly, after adjusting for differences in baseline characteristics, TLR (adj. HR 0.88, 95% CI 0.34–2.26, $P = 0.79$) and the combined clinical outcome measure (cardiac death, myocardial infarction and TLR) (adj. HR 1.16, 95% CI 0.44–2.52, $P = 0.90$) were also similar in the two groups.

Discussion

The main findings of this prospective multicentre study are the following: (1) Systematic predilation with SCB before BVS implantation represents a simple, safe and effective therapeutic strategy for patients with ISR. (2) However, the SCB + BVS strategy is unable to improve initial and late angiographic results of BVS in this setting. This include the primary end-point (minimal lumen diameter) and all other relevant late angiographic outcome measures (diameter stenosis, late loss, net gain

Table 1 Base-line clinical, angiographic and procedural characteristics

	BVS (N = 112)	SCB + BVS (N = 108)	P value
Age (year)	65 ± 10	65 ± 10	0.68
Female sex: no (%)	9 (8)	19 (18)	0.03
Risk factors: no (%)			
Diabetes mellitus	57 (51)	50 (46)	0.49
Insulin-dependent	17 (15)	19 (18)	0.63
Hyperlipidemia	93 (83)	82 (76)	0.19
Hypertension	82 (73)	88 (82)	0.14
Ever smoked	41 (37)	32 (30)	0.27
Clinical features: no (%)			0.69
Unstable angina	54 (48)	55 (51)	
Stable angina/silent ischemia	58 (52)	53 (49)	
Previous myocardial infarction	69 (62)	64 (59)	0.72
Previous bypass surgery	10 (9)	7 (7)	0.50
>1 stent intervention	18 (16)	10 (9)	0.13
Time to restenosis: days	2040 (446–4163)	1308 (363–3650)	0.21
Ejection fraction (%)	56 ± 10	57 ± 10	0.48
Target artery: no (%)			0.75
Left main	4 (4)	2 (2)	
Left anterior descending	46 (41)	49 (45)	
Left circumflex	24 (21)	17 (16)	
Right coronary	36 (32)	38 (35)	
Saphenous vein graft	2 (2)	2 (2)	
Previous stent type			0.03
BMS	54 (48)	36 (33)	
DES	53 (48)	67 (62)	
Procedural characteristics			
Length previous stent (mm)	19 ± 7	22 ± 10	0.006
Length current device (mm)	23 ± 11	22 ± 11	0.89
Maximal pressure (bar)	20 ± 4	19 ± 4	0.03
Inflation time (s)	68 ± 52	66 ± 47	0.70
Predefined SCB	ND	43 (40)	ND
Any other SCB	ND	65 (60)	ND
Balloon-to-artery ratio	1.20 ± 0.2	1.23 ± 0.2	0.92
Angiographic success	112 (100)	108 (100)	1

BMS, bare-metal stents; DES, drug-eluting stents; ND, no data; SCB, scoring balloon.

and restenosis rate). (3) The use of a SCB before BVS implantation fails to improve the long-term clinical outcomes obtained by BVS in these patients. Specifically, this strategy was unable to reduce the need for repeat target lesion/vessel revascularization at 1 year.

Cutting and scoring balloons in patients with in-stent restenosis

Classical studies suggested that the cutting balloon was particularly suited for ISR lesions [18–20]. This special balloon anchors in the ISR tissue avoiding balloon slippage, frequently known as the ‘water-melon seeding’ phenomenon, that may be detected in up to 10% of these patients [18–20]. Accordingly, problems associated with balloon slippage, as edge-dissections or bailout stenting requirement, may be prevented. The ‘water-melon seeding phenomenon’ is more frequent in severe and diffuse ISR lesions and has prognostic implications [21]. In the RESCUT trial [20], balloon slippage was less frequently seen in the cutting balloon compared with conventional balloon group (6.5% vs. 25%; $P < 0.01$). However, at late angiography, the binary restenosis rate was not different in the two groups (29.8% vs. 31.4%; $P = 0.82$).

The precise and confined dilation of the target lesion ensured by the cutting balloon prevents damaging adjacent coronary segments avoiding ‘geographic miss’-related issues [18–20]. Recently, iterations of the original

cutting balloon and novel SCB with different technologies became available [22,23]. These new SCB provide more user-friendly devices capable to readily negotiate tortuous vessels and cross severe lesions. The ISAR-DESIRE four randomized clinical trial compared SCB predilation before DEB versus conventional DEB therapy in patients with ISR. In this study, the angiographic diameter stenosis at follow-up ($35 \pm 16.8\%$ vs. $40.4 \pm 21.4\%$; $P = 0.047$) and the binary restenosis rate (18.5 vs. 32.0%; $P = 0.026$) were reduced with the SCB-DEB strategy [12]. However, some recent observational studies were unable to confirm the potential clinical value of SCB before DEB in these patients [22].

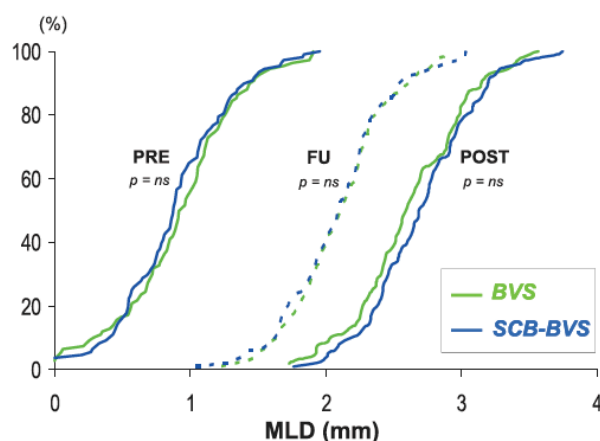
Bioresorbable vascular scaffolds for in-stent restenosis

Observational studies suggested the value of this novel therapy in this challenging scenario [6–11]. In the RIBS VI multicenter study, results of BVS were similar to those obtained with DEB but poorer than those obtained with new-generation DES [11]. However, no direct ‘head-to-head’ comparison between BVS and either DEB or new-generation DES has been performed in patients with ISR. The inferior results of first-generation BVS compared with new-generation DES in de novo lesions eventually led to the interruption of their commercialization [24]. Very recently, the use of drug-eluting bioresorbable magnesium scaffolds has been proposed

Table 2 Angiographic findings

	BVS (N = 112)	SCB-BVS (N = 108)	P value
Qualitative features			
Mehran I vs. II-III-IV	49 (44), 63 (56)	45 (42), 63 (58)	0.76
B2-C lesion	50 (46)	49 (45)	0.91
Edge-ISR	21 (19)	15 (14)	0.33
Quantitative findings			
Before the procedure	(N = 110)	(N = 108)	
Reference vessel diameter (mm)	2.68 ± 0.4	2.71 ± 0.4	0.67
Minimal lumen diameter (mm)	0.93 ± 0.4	0.89 ± 0.4	0.58
Stenosis (% of lumen diameter)	65 ± 16	67 ± 15	0.49
Lesion length (mm)	11.8 ± 5.8	12.2 ± 7.1	0.70
Diffuse lesion (>10 mm): no (%)	63 (56)	63 (58)	0.76
After the procedure (in segment)	(N = 112)	(N = 108)	
Reference vessel diameter (mm)	2.65 ± 0.4	2.69 ± 0.4	0.54
Minimal lumen diameter (mm)	2.11 ± 0.4	2.09 ± 0.4	0.72
Stenosis (% of lumen diameter)	20 ± 8	22 ± 11	0.17
Acute gain (mm)	1.18 ± 0.5	1.20 ± 0.5	0.88
After the procedure (in lesion)	(N = 112)	(N = 108)	
Reference vessel diameter (mm)	2.74 ± 0.4	2.73 ± 0.4	0.94
Minimal lumen diameter (mm)	2.22 ± 0.4	2.17 ± 0.4	0.31
Stenosis (% of lumen diameter)	19 ± 9	21 ± 10	0.15
Acute gain (mm)	1.28 ± 0.5	1.27 ± 0.5	0.87
At follow-up: (in segment)	(N = 106)	(N = 97)	
Reference vessel diameter (mm)	2.63 ± 0.4	2.71 ± 0.4	0.15
Minimal lumen diameter (mm)	1.88 ± 0.5	1.90 ± 0.4	0.81
Stenosis (% of lumen diameter)	28 ± 17	29 ± 15	0.56
Restenosis: no (%)	9 (8.5)	9 (9.3)	0.84
Late loss (mm) (mean/median)	0.23 ± 0.4/0.16 (0.01–0.30)	0.22 ± 0.4/0.16 (–0.007–0.32)	0.76/0.99
Loss index (mean/median)	0.16 ± 0.6/0.12 (0.01–0.25)	0.21 ± 0.4/0.15 (–0.006–0.33)	0.56/0.65
Net gain (mm)	0.97 ± 0.6	0.98 ± 0.6	0.76
At follow-up: (in lesion)	(N = 106)	(N = 97)	
Reference vessel diameter (mm)	2.68 ± 0.4	2.72 ± 0.4	0.40
Minimal lumen diameter (mm)	1.96 ± 0.5	1.94 ± 0.4	0.79
Stenosis (% of lumen diameter)	26 ± 17	28 ± 15	0.46
Restenosis: no (%)	7 (6.6)	7 (7.2)	0.86

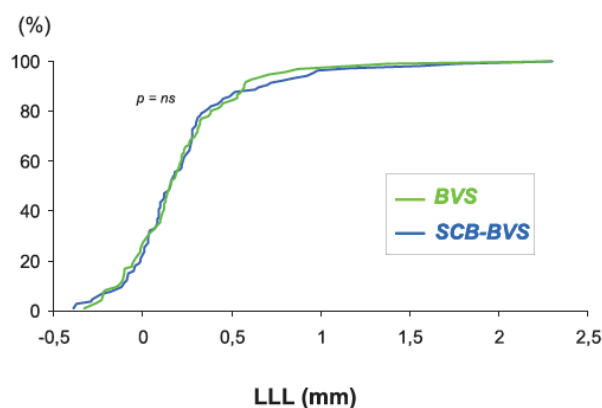
Fig. 2



Cumulative frequency distribution curves of in-segment MLD in patients treated with BVS (green) and SCB-BVS (blue). The in-segment MLD was the primary end-point of all the RIBS trials. BVS, bioresorbable vascular scaffold; FU, at late angiographic follow-up (dashed lines); MLD, minimal lumen diameter; PRE, baseline; POST, immediately after intervention; SCB, scoring balloon.

for selected patients with ISR. These metallic devices provide improved radial force and a faster resorption process [25]. The potential value of novel polymeric or metallic bioresorbable devices in these challenging

Fig. 3



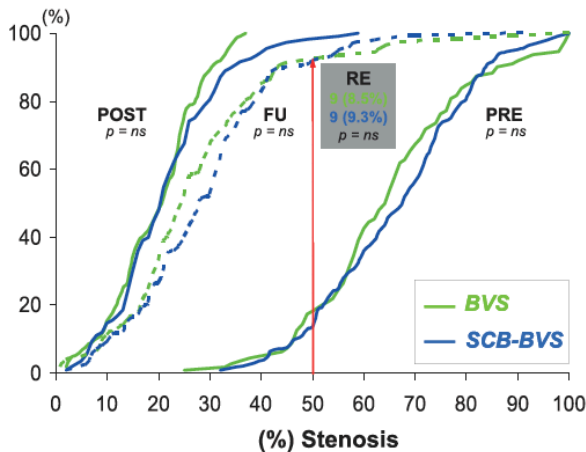
Cumulative frequency distribution curves of LLL in patients treated with BVS (green) and SCB-BVS (blue). BVS, bioresorbable vascular scaffold; LLL, late lumen loss; SCB, scoring balloon.

patients remains unknown and warrants clarification in future studies.

Present study

The value of a systematic use of SCB before BVS implantation in patients with ISR has not been previously studied. We selected the same SCB used in the

Fig. 4



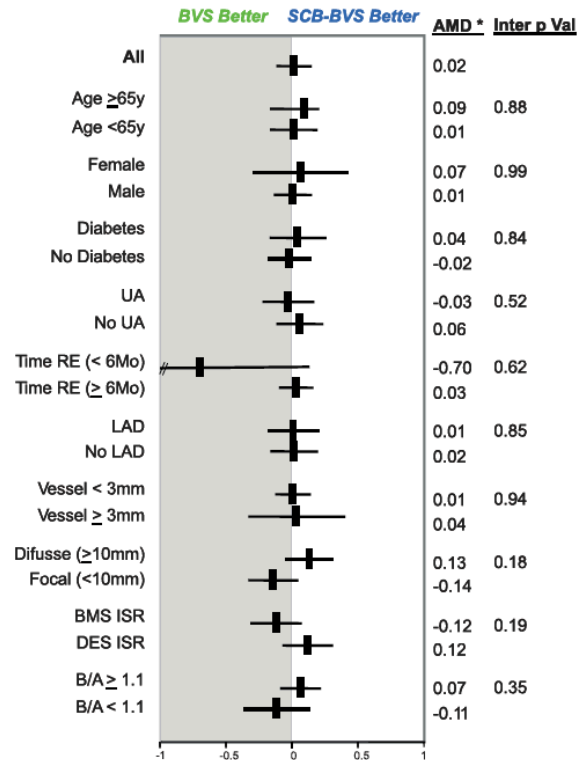
Cumulative frequency distribution curves of % diameter stenosis in patients treated with BVS (green) and SCB-BVS (blue). BVS, bioresorbable vascular scaffold; FU, at late angiographic follow-up (dashed lines); PRE, baseline; POST, immediately after intervention; RE, binary restenosis rates; SCB, scoring balloon.

ISAR-DESIRE trial because it remains unclear whether a class effect can be expected for these devices. However, we failed to demonstrate any clinical or angiographic benefit with the use of this strategy before BVS implantation. Very high dilation pressures were used in the two arms because investigators were instructed to aggressively address stent underexpansion before BVS implantation [11]. Although maximal pressure was marginally lower in the SCB + BVS arm, we believe that this small difference (1 atm) cannot explain the lack of benefit in the combined strategy. Indeed, main angiographic and clinical outcome measures were consistent after adjusting for all potential confounders. The consistency of all the different angiographic and clinical results together with the consistent results seen in the prespecified subgroups analysis support the robustness of our findings.

Study limitations

This study pooled the results from two prospective but nonrandomized studies, where the scoring strategy was electively selected in some patients. Therefore, selection bias cannot be excluded. Nevertheless, this remains the first prospective study specifically designed and powered to assess the efficacy of a SCB + BVS strategy in patients with ISR. Besides, the use of similar inclusion and exclusion criteria to those previously used in the RIBS VI study ensures comparability with the standard BVS therapy. Moreover, to account for differences in baseline characteristics, careful adjustment for potential confounders was performed confirming the consistency of the results. However, unmeasured potential confounders cannot be adjusted for and, therefore,

Fig. 5



AMD in in-segment minimal lumen diameter at follow-up according to the 10 prespecified variables in patients treated with BVS vs. SCB-BVS. AMD, absolute mean difference; B/A, balloon-to-artery ratio; BVS, bioresorbable vascular scaffold; ISR, in-stent restenosis; LAD, left anterior descending coronary artery; RE, restenosis; UA, unstable angina (P values for interaction after formal testing).

results should be considered as hypothesis generating. Moreover, the study was largely underpowered for clinical end-points and the prespecified subgroup analyses. Finally, the RIBS VI study demonstrated that in patients with ISR BVS provide results equivalent to those obtained with DEB, a guideline recommended strategy. However, in de novo lesions polymeric BVS have been associated with poorer results and are no longer available. Whether novel generations of these devices will find a role in the treatment of ISR deserves further investigation.

Conclusion

The results of the present study suggest that in patients with ISR, lesion preparation with SCB before BVS implantation fails to improve the late clinical and angiographic results obtained with standard BVS implantation.

Acknowledgements

Conflicts of interest

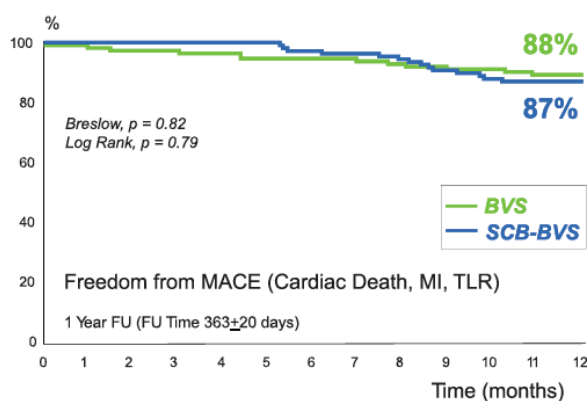
There are no conflicts of interest.

Table 3 Major adverse clinical events

Events	BVS (N = 112)	SCB-BVS (N = 108)	P value	RR (95% CI)
Hospital events: no (%)				
Death	0 (0)	0 (0)	-	-
Cardiac death	0 (0)	0 (0)	-	-
Myocardial infarction	1 (0.9)	0 (0)	-	-
TLR	0 (0)	0 (0)	-	-
TVR	0 (0)	0 (0)	-	-
Composite MACE (TLR)	1 (0.9)	0 (0)	-	-
Composite MACE (TVR)	1 (0.9)	0 (0)	-	-
Composite MAE (TLR)	1 (0.9)	0 (0)	-	-
Composite MAE (TVR)	1 (0.9)	0 (0)	-	-
Events 9 months: no (%)				HR (95% CI)
Death	0 (0)	3 (2.8)	0.37	-
Cardiac death	0 (0)	2 (1.9)	0.47	-
Myocardial infarction	4 (3.6)	1 (0.9)	0.22	3.92 (0.44–35.08)
TLR	8 (7.1)	8 (7.4)	0.94	0.97 (0.36–2.57)
TVR	10 (8.9)	9 (8.3)	0.86	1.08 (0.44–2.67)
Composite MACE (TLR)	10 (8.9)	10 (9.3)	0.97	0.99 (0.41–2.37)
Composite MACE (TVR)	11 (9.8)	11 (10.2)	0.97	0.99 (0.43–2.27)
Composite MAE (TLR)	10 (8.9)	11 (10.2)	0.82	0.90 (0.32–2.28)
Composite MAE (TVR)	11 (9.8)	12 (11.1)	0.81	0.90 (0.40–2.05)
Events 1 year: no (%)				
Death	0 (0)	3 (2.8)	0.37	-
Cardiac death	0 (0)	2 (1.9)	0.47	-
Myocardial infarction	4 (3.6)	1 (0.9)	0.22	3.92 (0.44–35.08)
TLR	11 (9.8)	12 (11.1)	0.74	0.87 (0.38–1.97)
TVR	13 (11.6)	14 (13.0)	0.76	0.88 (0.42–1.89)
Composite MACE (TLR)	13 (11.6)	14 (13.0)	0.79	0.90 (0.42–1.92)
Composite MACE (TVR)	14 (12.5)	16 (14.8)	0.65	0.85 (0.41–1.74)
Composite MAE (TLR)	13 (11.6)	15 (13.9)	0.85	0.93 (0.41–2.11)
Composite MAE (TVR)	14 (12.5)	17 (15.7)	0.53	0.80 (0.39–1.82)

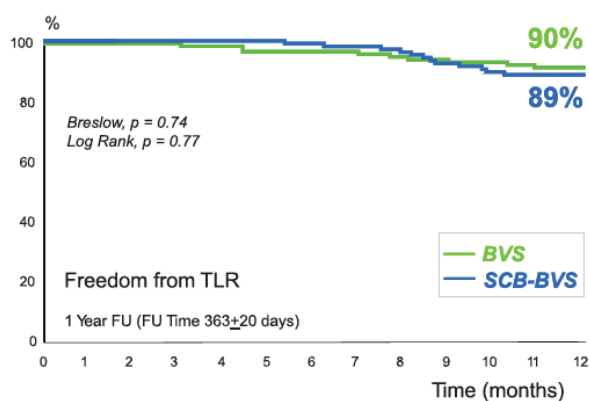
Patients with more than one event are counted only once for the composite clinical end-point, although each event is listed separately in the corresponding category. CI, confidence intervals; FU, follow-up; HR, hazard ratio (events at follow-up); MACE, major adverse cardiac events (cardiac death, myocardial infarction, target lesion/vessel revascularization); MAE, major adverse events (any death, myocardial infarction, target lesion/vessel revascularization); RR, risk ratio (hospital events); TLR, target lesion revascularization; TVR, target vessel revascularization; (-), undefined. P values from Cox analysis.

Fig. 6



Freedom from the combined clinical end-point [cardiac death, myocardial infarction (MI) and target lesion revascularization (TLR)]. FU, follow-up; other abbreviations as in previous figures.

Fig. 7



Freedom from target lesion revascularization (TLR). Other abbreviations as in previous figures.

References

- Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**:2659–2673.
- Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**:1897–1907.
- Cid Álvarez AB, Rodríguez Leor O, Moreno R, Pérez de Prado A. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 27th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2017). *Rev Esp Cardiol* 2018; **71**:1036–1046.
- Waldo SW, O'Donnell CI, Prouse A, Plomondon ME, Rao SV, Maddox TM, et al. Incidence, procedural management, and clinical outcomes of coronary in-stent restenosis: insights from the National VA CART Program. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018; **91**:425–433.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; **40**: 87–165.

- 6 Alfonso F, Nuccio J, Cuevas C, Cárdenas A, Gonzalo N, Jiménez-Quevedo P. Treatment of coronary in-stent restenosis with bioabsorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**:2875.
- 7 Rivero F, Bastante T, Cuesta J, Benedicto A, Restrepo JA, Alfonso F. Treatment of in-stent restenosis with bioresorbable vascular scaffolds: optical coherence tomography insights. *Can J Cardiol* 2015; **31**:255–259.
- 8 Moscarella E, Varricchio A, Stabile E, Latib A, Ielasi A, Tespili M, *et al.* Bioresorbable vascular scaffold implantation for the treatment of coronary in-stent restenosis: results from a multicenter Italian experience. *Int J Cardiol* 2015; **199**:366–372.
- 9 Jamshidi P, Nyffenegger T, Sabti Z, Buset E, Toggweiler S, Kobza R, Cuculi F. A novel approach to treat in-stent restenosis: 6- and 12-month results using the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold. *Eurointervention* 2016; **11**:1479–1486.
- 10 Moscarella E, Ielasi A, Granata F, Coscarelli S, Stabile E, Latib A, *et al.* Long-term clinical outcomes after bioresorbable vascular scaffold implantation for the treatment of coronary in-stent restenosis: a multicenter Italian experience. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; **9**:e003148.
- 11 Alfonso F, Cuesta J, Pérez-Vizcayno MJ, García Del Blanco B, Rumoroso JR, Bosa F, *et al.*; Interventional Cardiology Working Group of the Spanish Society of Cardiology. Bioresorbable vascular scaffolds for patients with in-stent restenosis: the RIBS VI study. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; **10**:1841–1851.
- 12 Kufner S, Joner M, Schneider S, Tölg R, Zrenner B, Repp J, *et al.*; ISAR-DESIRE 4 Investigators. Neointimal modification with scoring balloon and efficacy of drug-coated balloon therapy in patients with restenosis in drug-eluting coronary stents: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; **10**:1332–1340.
- 13 Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García Del Blanco B, Seidelberger B, Iniguez A, *et al.*; RIBS V Study Investigators, under the auspices of the Working Group on Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**:1378–1386.
- 14 Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Minguez JR, *et al.*; RIBS IV Study Investigators (under auspices of Interventional Cardiology Working Group of Spanish Society of Cardiology). A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents: the RIBS IV randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**:23–33.
- 15 Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, *et al.*; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; **115**:2344–2351.
- 16 Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, *et al.* Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; **100**:1872–1878.
- 17 Alfonso F, Cequier A, Angel J, Martí V, Zueco J, Bethencourt A, *et al.*; Restenosis Intra-stent Balloon angioplasty versus elective Stenting (RIBS) Investigators. Value of the American College of Cardiology/American Heart Association angiographic classification of coronary lesion morphology in patients with in-stent restenosis. Insights from the restenosis intra-stent balloon angioplasty versus elective Stenting (RIBS) randomized trial. *Am Heart J* 2006; **151**:681.e1–681.e9.
- 18 Adamian M, Colombo A, Briguori C, Nishida T, Marsico F, Di Mario C, *et al.* Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**:672–679.
- 19 Kobayashi Y, Mehran R, Mintz GS, Dangas G, Moussa I, Collins M, *et al.* Acute and long-term outcomes of cutting balloon angioplasty followed by gamma brachytherapy for in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2003; **92**:1329–1331.
- 20 Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia F, Reimers B, *et al.*; RESCUT Investigators. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**:943–949.
- 21 Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Gómez-Recio M, Insa L, Calvo I, Hernández JM, *et al.*; Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Stenting (RIBS) Investigators. Implications of the “watermelon seeding” phenomenon during coronary interventions for in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; **66**:521–527.
- 22 Merat B, Waliszewski M, Dillinger G, Henry P, Sideris G. Can you score with balloons to enhance outcomes after drug coated balloon angioplasty? Insights from the Paris DCB Registry for in-stent restenosis. *J Interv Cardiol* 2018; **31**:353–359.
- 23 Scheller B, Fontaine T, Mangner N, Hoffmann S, Bonaventura K, Clever YP, *et al.* A novel drug-coated scoring balloon for the treatment of coronary in-stent restenosis: results from the multi-center randomized controlled PATENT-C first in human trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; **88**: 51–59.
- 24 Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, *et al.* Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2016; **387**:537–544.
- 25 Alfonso F, Cuesta J, García-Guimaraes M, Rivero F. Bumpy neointima: the fingerprint of bioabsorbable magnesium scaffold resorption. *EuroIntervention*. 2018; pii:EIJ-D-18-00501.

10.5 FRACTURA TARDÍA DE DISPOSITIVOS VASCULARES BIOABSORBIBLES IMPLANTADOS EN PACIENTES CON REESTENOSIS INTRASTENT

CORONARY INTERVENTIONS
IMAGE - INTERVENTIONAL FLASHLIGHT

Late structural discontinuity after bioresorbable vascular scaffold implantation in patients with in-stent restenosis



Javier Cuesta, MD; Paula Antuña, MD; Teresa Bastante, MD; Fernando Alfonso*, MD

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain

This paper also includes supplementary data published online at: <https://eurointervention.pcronline.com/doi/10.4244/EIJ-D-19-00063>

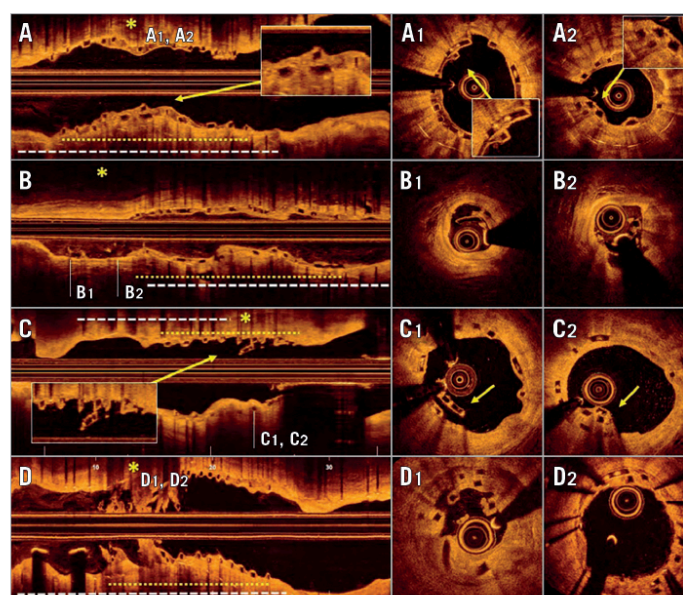


Figure 1. *: dismantling location; white dotted lines: metallic stent; yellow dotted lines: BVS.

*Corresponding author: Hospital Universitario de La Princesa, Calle de Diego de León, 62, 28006 Madrid, Spain.
E-mail: falf@hotmail.com

© Europa Digital & Publishing 2021. All rights reserved.

SUBMITTED ON 16/01/2019 - REVISION RECEIVED ON 01/03/2019 - ACCEPTED ON 02/05/2019

Bioresorbable vascular scaffolds (BVS) allow the treatment of coronary lesions by offering vascular support and antiproliferative drug release without the need to implant a permanent metal layer in the coronary vessel. A problem occasionally observed during follow-up is late fracture or late structural discontinuity^{1,2}. Although severe BVS dismantling has been associated with an increased risk of late BVS thrombosis, the implications of this phenomenon still remain uncertain^{1,2}. The use of BVS in patients with in-stent restenosis (ISR) has been demonstrated to be feasible, safe, and effective³. However, the implications of late BVS dismantling in patients treated for ISR currently remain unknown. We present the first series of patients presenting with late BVS fracture after treatment of ISR.

A) A 68-year-old man was admitted with ISR at the mid segment of the right coronary artery. A BVS was implanted (**Supplementary Figure 1A**)³. OCT follow-up, scheduled at six months, disclosed several areas with stacked struts (overlapping struts in close contact at the same angular sector) covered by neointimal tissue (**Figure 1A, Figure 1A1, Figure 1A2**).

B) A 72-year-old man who presented with ISR at a diagonal branch was treated with a BVS (**Supplementary Figure 1B**)³. At seven months, OCT disclosed dismantling with structural disruption at the distal portion of the BVS (**Figure 1B**). In some cross-sections, isolated struts hanging at the centre of the lumen, with loss of circularity of the scaffold and without any contact with the vessel wall, were detected (**Figure 1B, Figure 1B1, Figure 1B2**).

C) A 61-year-old woman was admitted with ISR in the proximal right coronary artery that was treated with a BVS (**Supplementary Figure 1C**)³. One month later, the patient suffered a subacute thrombosis of a drug-eluting stent previously implanted in the posterior descending artery. During this procedure, OCT revealed that the proximal BVS had a late fracture consisting of two rows of overhanging struts, not overlapping on each other, without contact with the vessel wall (**Figure 1C, Figure 1C1**). A conservative management of this segment was decided. After eight months, OCT revealed that the area previously showing BVS dismantling was fully covered by neointimal tissue (**Figure 1C, Figure 1C2**).

D) A 70-year-old man who presented with severe ISR in the right coronary artery was treated with a BVS (**Supplementary Figure 1D**). Seventeen months later, he was admitted with angina. OCT revealed images showing severe collapse and dismantling of BVS with associated intraluminal thrombus (**Figure 1D, Figure 1D1**). An everolimus-eluting stent was implanted with excellent results (**Figure 1D, Figure 1D2**).

Conflict of interest statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Räber L, Brugaletta S, Yamaji K, O'Sullivan CJ, Otsuki S, Koppa T, Taniwaki M, Onuma Y, Freixa X, Eberli FR, Serruys PW, Joner M, Sabaté M, Windecker S. Very Late Scaffold Thrombosis: Intracoronary Imaging and Histopathological and Spectroscopic Findings. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1901-14.
2. Yamaji K, Ueki Y, Souteyrand G, Daemen J, Wiebe J, Nef H, Adriaenssens T, Loh JP, Lattuca B, Wykrzykowska JJ, Gomez-Lara J, Timmers L, Motreff P, Hoppmann P, Abdel-Wahab M, Byrne RA, Meincke F, Boeder N, Honton B, O'Sullivan CJ, Ielasi A, Delarche N, Christ G, Lee JKT, Lee M, Amabile N, Karagiannis A, Windecker S, Räber L. Mechanisms of Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis: The INVEST Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2330-44.
3. Alfonso F, Cuesta J, Pérez-Vizcayno MJ, García Del Blanco B, Rumoroso JR, Bosa F, Pérez de Prado A, Masotti M, Moreno R, Cequier A, Gutiérrez H, García Touchard A, López-Mínguez JR, Zueco J, Martí V, Velázquez M, Morís C, Bastante T, García-Guimaraes M, Rivero F, Fernández C; Interventional Cardiology Working Group of the Spanish Society of Cardiology. Bioresorbable Vascular Scaffolds for Patients With In-Stent Restenosis: The RIBS VI Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1841-51.

Supplementary data

Supplementary Figure 1. ???

The supplementary data are published online at:
<https://eurointervention.pcronline.com/doi/10.4244/EIJ-D-19-00063>



10.6 TROMBOSIS DE DISPOSITIVOS VASCULARES BIOABSORBIBLES

Document downloaded from <http://www.revvespcardiol.org/>, day 28/04/2020. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

90

Carta científica/Rev Esp Cardiol. 2019;72(1):79-94

Trombosis de armazón vascular bioabsorbible: hallazgos clínicos y por tomografía de coherencia óptica



Bioresorbable Vascular Scaffold Thrombosis: Clinical and Optical Coherence Tomography Findings

Sr. Editor:

La trombosis del *stent* es una complicación poco frecuente pero muy temida por su alta morbilidad. En los últimos años se han introducido nuevos armazones vasculares bioabsorbibles (AVB) como una alternativa terapéutica que ofrece las ventajas de los *stents* farmacológicos pero permite su completa desaparición. No obstante, algunos estudios han detectado un aumento en la incidencia de trombosis de los AVB respecto a los *stents* farmacológicos de nueva generación¹⁻³. El uso de técnicas de imagen intracoronaria parece útil para el diagnóstico y guiar el tratamiento de esta complicación⁴. Sin embargo, la etiología y el mejor tratamiento de la trombosis de los AVB siguen siendo desconocidos.

Desde enero de 2013 a marzo de 2017, se implantaron 285 AVB en 252 pacientes. En todos los casos, el procedimiento se realizó atendiendo a las recomendaciones técnicas para conseguir un implante óptimo. Se realizó seguimiento prospectivo (mediana de seguimiento, 647 [intervalo intercuartílico, 352-868] meses, con solo 1 paciente perdido). Durante ese tiempo, 6 pacientes sufrieron una trombosis definitiva del AVB (2,1%). Las características basales de estos pacientes con trombosis del AVB se muestran en la [tabla](#). No se observaron diferencias significativas con los pacientes que no sufrieron trombosis ([tabla](#) del material suplementario). La presentación más frecuente fue como infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). La indicación en el momento del implante del AVB fue mayoritariamente *off-label* debido a diferentes protocolos de nuestro centro: 3 casos de implante en pacientes con IAMCEST y 2 para tratamiento de una reestenosis del *stent*. Por protocolo, en todos los casos se realizó un estudio con tomografía de coherencia óptica (OCT). En el paciente 1, se observó una clara infraexpansión en la zona donde se localizaba el trombo ([figura A](#)), mientras que en el paciente 2 el trombo asentaba en una zona de infraexpansión por solapamiento de 2 dispositivos a pesar de un resultado angiográfico aparentemente bueno ([figura B](#)). En el paciente 3, la trombosis se relacionó con la suspensión voluntaria del tratamiento antiagregante en presencia de una ligera infraexpansión del AVB ([figura C](#)). En los pacientes 4 y 5, la OCT mostró una óptima apariencia estructural

del AVB en la zona de trombosis ([figuras D y E](#)). Se presentaron como una trombosis aguda en el seno de un IAMCEST y en ambos casos la carga (600 mg) de clopidogrel se administró poco tiempo (< 30 min) antes del procedimiento. Por último, el paciente 6 presentó una trombosis muy tardía, 2 semanas después de suspenderse la medicación al cumplirse 1 año del implante. La OCT demostró una placa rota fuera del borde proximal del AVB y zonas de infraexpansión y desestructuración ([figuras F y G](#)).

Teóricamente, los AVB ofrecen los mismos beneficios que los *stents* farmacológicos de nueva generación, pero permiten la restauración completa de la pared del vaso tras cumplir sus funciones de soporte y antiproliferativas. Estudios previos han descrito un ligero aumento de la tasa de trombosis^{1,2}. En nuestra serie se ha detectado una incidencia del 2,1%, algo mayor que la descrita en algunos estudios controlados. Esto podría deberse a que el implante frecuentemente se realizó en situaciones relativamente adversas (pacientes no seleccionados del mundo real) o en indicaciones *off-label*. Estudios previos han descrito una mayor incidencia de trombosis cuando estos dispositivos se implantan en indicaciones *off-label*⁵.

En nuestra serie, todos los pacientes recibieron tratamiento con clopidogrel como segundo antiagregante. En los 2 pacientes que sufrieron la trombosis en el contexto de un IAMCEST, la OCT no logró detectar ningún problema mecánico. Ambos pacientes recibieron la medicación antiagregante escasos minutos antes del procedimiento, por lo que se presume que su antiagregación era deficiente. A los pacientes con IAMCEST que no sufrieron trombosis del AVB, se los trató mayoritariamente con ticagrelor o prasugrel, antiagregantes más potentes y de acción más rápida. En intervenciones urgentes, una antiagregación inadecuada podría aumentar el riesgo de trombosis de estos dispositivos con elementos estructurales relativamente gruesos (150 μ m). En el último paciente, el clopidogrel se suspendió al año del implante y la trombosis ocurrió 2 semanas después.

Las conclusiones que se puede extraer de esta pequeña serie de pacientes son: a) la OCT ofrece información relevante sobre problemas estructurales subyacentes y permite mejorar su diagnóstico y su tratamiento; b) la OCT durante el primoinplante podría ser de utilidad para detectar problemas que la angiografía no identifica y prevenir la aparición de eventos adversos tardíos; c) la trombosis del AVB podría ser más frecuente en casos con indicaciones *off-label*; d) en los pacientes tratados con AVB, se debe prestar un cuidado exquisito para garantizar un tratamiento antiagregante óptimo. Se debe estudiar el posible valor de los nuevos antiagregantes o de su utilización más prologada en pacientes portadores de un AVB.

Tabla
Características clínicas y angiográficas de los pacientes con trombosis de AVB

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Edad (años)	90	70	53	61	57	79
Hipertensión	No	Sí	No	Sí	No	Sí
Diabetes mellitus	Sí	Sí	No	No	No	No
Indicación	RS	AI	IAMCEST	IAMCEST	IAMCEST	RS
Vaso	CD	CD	DA	DA	CD	DA
Diámetro del AVB (mm)	3,5	3	3	3	2,5	2,5
Longitud del AVB (mm)	12	18	28	18	18	12
Trombosis	Subaguda	Subaguda	Subaguda	Aguda	Aguda	Tardía
Tratamiento antiagregante	Clopidogrel	Clopidogrel	Suspensión voluntaria del clopidogrel	Clopidogrel, dosis de carga administrada menos de 30 min antes	Clopidogrel, dosis de carga administrada menos de 30 min antes	Suspensión 2 semanas antes, tras 1 año de tratamiento
ALM (mm ²)	1,11	4,15	1,31	0,80	1,07	1,33
AMS (mm ²)	3,94	5,9	3,51	6,97	4,78	3,48
Expansión del AVB, %	45	77	78	100	95	78
Mala aposición (mm)	No	No	No	No	No	0,27

AI: angina inestable; ALM: área luminal mínima; AMS: área mínima de *stent*; AVB: armazón vascular bioabsorbible; CD: coronaria derecha; DA: descendente anterior; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; RS: reestenosis del *stent*.

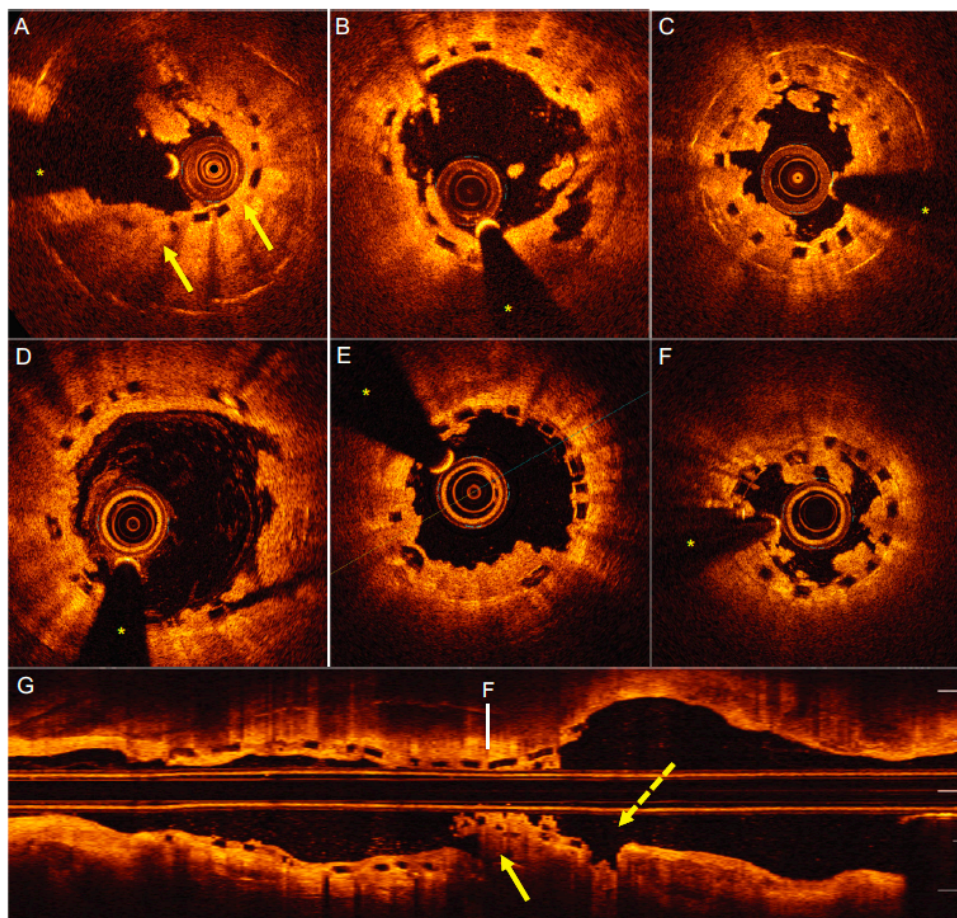


Figura. Imágenes de tomografía de coherencia óptica. A: infraexpansión grave del AVB (flechas). B: trombosis del AVB infraexpandido en zona de solapamiento. C: trombosis del AVB infraexpandido secundaria a suspensión voluntaria de la doble antiagregación. D y E: trombosis aguda tras el implante de un AVB en un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; no se observan zonas de mala aposición o infraexpansión significativas. F y G: trombosis muy tardía tras suspensión de la doble antiagregación en zona de infraexpansión grave y desestructuración (flecha continua) con imagen de placa rota no cubierta y proximal al AVB (flecha discontinua). El asterisco corresponde al artefacto de guía. AVB: armazón vascular bioabsorbible.

FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido financiado en parte por el proyecto Europeo del 7.º Programa Marco PRESTIGE (PREvention of late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global Effort) (número de proyecto: 260309).

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.09.005>

Javier Cuesta, Marcos García-Guimaraes, Teresa Basante, Fernando Rivero, Paula Antuña y Fernando Alfonso*

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: falf@hotmail.com (F. Alfonso).

On-line el 1 de noviembre de 2017

BIBLIOGRAFÍA

1. Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, et al. Scaffold thrombosis after percutaneous coronary intervention with ABSORB bioresorbable vascular scaffold. A systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:12-24.
2. Stone GW, Gao R, Kimura T, et al. 1-year outcomes with the ABSORB bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:1277-1289.
3. Alfonso F, Cuesta J. Very late bioresorbable vascular scaffold thrombosis: smoke or fire? *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:38-41.
4. Cuesta J, Rivero F, Bastante T, et al. Tomografía de coherencia óptica de pacientes con trombosis del stent. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:1050-1058.
5. Miyazaki T, Ruparel N, Kawamoto H, et al. Clinical outcomes following "off-label" versus "established" indications of bioresorbable scaffolds for the treatment of coronary artery disease in a real-world population. *Eurointervention.* 2016;11:1475-1478.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.09.005>

0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

10.7 BALÓN FARMACOACTIVO DE PACLITAXEL VS STENT FARMACOACTIVO EN EL TRATAMIENTO DE LA REESTENOSIS INTRASTENT. ESTUDIO DAEDALUS.



ESC

European Society
of CardiologyEuropean Heart Journal (2019) 0, 1–14
doi:10.1093/eurheartj/ehz594

FASTTRACK CLINICAL RESEARCH

Interventional cardiology

Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. drug-eluting stenting for the treatment of coronary in-stent restenosis: a comprehensive, collaborative, individual patient data meta-analysis of 10 randomized clinical trials (DAEDALUS study)

Daniele Giacoppo ¹, Fernando Alfonso ², Bo Xu ³, Bimmer E.P.M. Claessen ⁴, Tom Adriaenssens ⁵, Christoph Jensen ⁶, María J. Pérez-Vizcayno ⁷, Do-Yoon Kang ⁸, Ralf Degenhardt ⁹, Leos Pleva ¹⁰, Jan Baan ¹¹, Javier Cuesta ², Duk-Woo Park ⁸, Heribert Schunkert ^{1,12}, Roisin Collieran ¹, Pavel Kukla ¹⁰, Pilar Jiménez-Quevedo ⁷, Martin Unverdorben ^{9,13}, Runlin Gao ³, Christoph K. Naber ⁶, Seung-Jung Park ⁸, José P.S. Henriques ¹¹, Adnan Kastrati ^{1,12}, and Robert A. Byrne ^{1,12*}

¹Department of Cardiovascular Diseases, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Lazarettstrasse 36, 80636 Munich, Germany; ²Department of Cardiology, Hospital Universitario de La Princesa Madrid, Calle Diego de León 62, Madrid 28006, Spain; ³Department of Cardiology, Fu Wai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, 167 Beilishi Road, Xicheng, 100037 Beijing, China; ⁴Mount Sinai Heart, the Zena and Michael Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, 1428 Madison Avenue, 10029 New York, NY, USA; ⁵Department of Cardiovascular Diseases, University Hospitals Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium; ⁶Department of Cardiology, Contilia Heart and Vascular Center, Elisabeth Krankenhaus, Klara-Kopp-Weg 1, 45138 Essen, Germany; ⁷Department of Cardiology, Hospital Clínico San Carlos, Calle Profesor Martín Lagos, 28040 Madrid, Spain; ⁸Department of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan, 388-1 Poongnapdong, Seoul 138-736, South Korea; ⁹Department of Cardiology, Herz-Kreislauf-Zentrum, Heinz-Meise-Strasse 100, 36199 Rotenburg an der Fulda, Germany; ¹⁰Department of Cardiology, University Hospital Ostrava, tr. 17 listopadu 1790, 70852 Ostrava, Czech Republic; ¹¹Department of Cardiology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 Amsterdam, the Netherlands; ¹²DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Munich Heart Alliance, Marchioninistrasse 15, 81377 Munich, Germany; and ¹³Daiichi Sankyo, 211 Mt. Airy Road, 07920 Basking Ridge, NJ, USA

Received 6 June 2019; revised 26 June 2019; editorial decision 6 August 2019; accepted 8 August 2019

Aims

Consensus is lacking regarding the best treatment for coronary in-stent restenosis (ISR). The two most effective treatments are angioplasty with paclitaxel-coated balloon (PCB) and repeat stenting with drug-eluting stent (DES) but individual trials were not statistically powered for clinical endpoints, results were heterogeneous, and evidence about comparative efficacy and safety in relevant subsets was limited.

Methods and results

The Difference in Anti-restenotic Effectiveness of Drug-eluting stent and drug-coated balloon Angioplasty for the occurrence of coronary in-stent restenosis (DAEDALUS) study was a comprehensive, investigator-initiated, collaborative, individual patient data meta-analysis comparing angioplasty with PCB alone vs. repeat stenting with DES alone for the treatment of coronary ISR. The protocol was registered with PROSPERO (CRD42017075007). All 10 available randomized clinical trials were included with 1976 patients enrolled, 1033 assigned to PCB and 943 to DES. At 3-year follow-up, PCB was associated with a significant increase in the risk of target lesion revascularization (TLR) compared with DES [hazard ratio (HR) 1.32, 95% CI 1.02–1.70, $P=0.035$; number-needed-to-harm

* Corresponding author. Tel: +49 89 1218 4025, Email: byrne@dzm.mhn.de

© The Author(s) 2019. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

28.5]. There was a significant interaction between treatment effect and type of restenosed stent ($P=0.029$) with a more marked difference in patients with DES-ISR and comparable effects in patients with bare-metal stent-ISR. At 3-year follow-up, the primary safety endpoint of all-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis was comparable between treatments (HR 0.80, 95% CI 0.58–1.09, $P=0.152$). A pre-specified subgroup analysis indicated a significant interaction between treatment effect and type of DES used to treat ISR ($P=0.033$), with a lower incidence of events associated with PCB compared with first-generation DES and similar effect between PCB and second-generation DES (HR 1.06, 95% CI 0.71–1.60, $P=0.764$). Long-term all-cause mortality was similar between PCB and DES (HR 0.81, 95% CI 0.53–1.22, $P=0.310$); results were consistent comparing PCB and non-paclitaxel-based DES (HR 1.42, 95% CI 0.80–2.54, $P=0.235$). Myocardial infarction and target lesion thrombosis were comparable between treatments.

Conclusions

In patients with coronary ISR, repeat stenting with DES is moderately more effective than angioplasty with PCB at reducing the need for TLR at 3 years. The incidence of a composite of all-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis was similar between groups. The rates of individual endpoints, including all-cause mortality, were not significantly different between groups.

Keywords

Percutaneous coronary intervention • Clinical Trials • Drug-coated balloon • Drug-eluting stent • In-stent restenosis • Meta-analysis • Mortality • Paclitaxel

Introduction

In-stent restenosis (ISR) represents the most common cause of treatment failure after percutaneous coronary intervention.¹ ISR not infrequently presents as an acute coronary syndrome and is associated with worse long-term outcomes compared with treatment of de novo coronary artery disease.^{2,3}

Although newer generation drug-eluting stent (DES) has significantly reduced the incidence of ISR compared with previous devices, all-comers randomized clinical trials comparing contemporary devices showed cumulative rates of target lesion revascularization (TLR) of ~7–10% at 5-year follow-up.^{4,5} Trials with extended follow-up out to 10 years are rare and a recent report showed that approximately one-fifth of patients required TLR at this time points.⁶ In addition, bare-metal stents continue to be used occasionally and are associated with high rates of ISR.^{7,8}

Several therapies for coronary ISR have been tested in clinical trials.⁹ However, paclitaxel-coated balloon (PCB) angioplasty and repeat stenting with DES implantation have emerged as the most effective therapeutic options.^{10,11} Indeed, several randomized clinical trials have compared outcomes of patients treated with the two types of device, though none were powered for clinical endpoints and considerable heterogeneity exists in terms of characteristics of included patients, type of restenotic stent, generation of DES used in the repeat stenting arm, and duration of follow-up.^{10,11} In addition, concerns have recently emerged regarding a possible higher risk of death in patients treated with paclitaxel-eluting devices for the treatment of peripheral arterial disease.¹²

Against this background, we conducted a comprehensive, collaborative meta-analysis of individual patient data from all available randomized clinical trials comparing the angioplasty with PCB and repeat stenting with DES in patients undergoing treatment for ISR.

Methods

Study design and search strategy

The Difference in Anti-restenotic Effectiveness of Drug-eluting stent and drug-coated balloon Angioplasty for the occurrence of coronary in-stent restenosis (DAEDALUS) study was an investigator-initiated, collaborative individual patient data meta-analysis of randomized clinical trials. Trials could be pooled when all the following eligibility criteria were satisfied: (i) random allocation of treatments; (ii) angioplasty with PCB alone vs. repeat stenting with DES alone; (iii) treatment of coronary ISR; and (iv) clinical follow-up of at least 12 months.

Multiple electronic databases (PubMed, Scopus, ScienceDirect, Web of Science) and archives of major scientific societies and international conferences in the field were searched from 13 November 2006 (date of publication of the first randomized clinical trial on ISR testing PCB) to 15 April 2019. Reports retrieved by literature search were screened for eligibility. Further details on the search strategy and reports selection process are provided in the [Supplementary material online](#). After protocol drafting, the primary investigator of each trial eligible for inclusion was invited to contribute to the DAEDALUS study. Data extraction was coordinated by the primary investigator of each trial. Variables of interest were selected at the study protocol stage according to the clinical relevance and consistency across trials by cross check on original publications. Additional unpublished data, including extension of duration of follow-up and variable standardization, were provided when available in the original databases. All the variables of interest were independently checked for each trial at the German Heart Center of Munich with satisfactory results before generating the dedicated electronic database of the DAEDALUS study. The final database was then created and stored at the coordinating centre.

The study was designed and conducted in keeping with the PRISMA-IPD guidelines ([Supplementary material online, Table S1](#))¹³ and the protocol was registered with PROSPERO (CRD42017075007). The project was funded in part by the German Ministry of Education and Research (BMBF) through a research grant (#KS2017-236).

The local institutional review boards approved each of the included trials and all patients signed informed, written consent before randomization. Clinical events and angiographic measurements in each trial were adjudicated and assessed by independent clinical events committee and core laboratories, respectively.

Endpoints

The primary efficacy endpoint was TLR defined as any revascularization, either percutaneous or surgical, at the target segment (i.e. in-segment ISR). The primary safety endpoint was a composite of all-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis. Death was classified as cardiac or non-cardiac according to the cause; generally, when a clear non-cardiac cause could not be established, the event was considered as cardiac. Myocardial infarction was defined according to clinical symptoms, electrocardiogram, and cardiac biomarkers as defined elsewhere.¹⁴ Academic Research Consortium criteria for definite or probable stent thrombosis were used to define target lesion thrombosis.¹⁴ Ischaemia-driven TLR definition included any revascularization at the target lesion site driven by typical symptoms and objective signs of myocardial ischaemia at non-invasive or invasive testing rather than only binary restenosis at angiography follow-up. Target vessel revascularization was defined as any revascularization, either percutaneous or surgical, of any segment of the target vessel including the target lesion. The composite of all-cause death, myocardial infarction, target lesion thrombosis, or TLR as well as the composite of all-cause death, myocardial infarction, target lesion thrombosis, or target vessel revascularization were included among secondary endpoints to describe the net benefit associated with the two treatments.

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted at the German Heart Center of Munich. Nominal variables were reported as counts and percentages and compared by the Pearson χ^2 or Fisher's exact test as appropriate. Continuous variables distribution was assessed by the Shapiro-Wilk test and reported accordingly as mean and standard deviation or median and interquartile range (IQR); continuous variables were compared by the Student's *t* or Mann-Whitney-Wilcoxon *U* test as appropriate.

Outcomes were assessed as time-to-first event according to the intention-to-treat principle. Cumulative incidences were computed according to the Kaplan-Meier method, survival curves plotted along with 95% confidence intervals and numbers at risk, and comparisons performed by the log rank test.¹⁵⁻¹⁷ For each outcome, primary results were obtained by one-stage mixed-effects Cox proportional hazards regression model with treatment assignment as the fixed component and the original trial as the random component.^{13,18,19} Resulting risk estimates were reported as HR and 95% confidence interval and *P*-values provided by the Wald test.¹⁵ Proportional hazards assumption was assessed by testing the correlation between Schoenfeld scaled residuals and follow-up time and by inspecting the scaled residuals against transformed time;^{15,17} when required Aalen's additive hazards model and time splitting (data-driven landmark analysis) were applied.^{15,17} When outcomes resulted significantly different after statistical testing, the number-needed-to-treat or number-needed-to-harm (NNH) was computed as described for survival analysis.²⁰

Multivariable adjustment of risk estimates for age, gender, diabetes, hypertension, hypercholesterolaemia, smoking history, prior myocardial infarction, clinical presentation, lesion site, left ventricular ejection fraction, multivessel disease, DES generation, ISR type, ISR length, ISR class, reference vessel diameter, minimum lumen diameter, pre-dilation, and maximum pressure of application after multiple imputation by chained

equations for missing data and pooling of datasets by Rubin rules (overall ~3% of missing values) was conducted by mixed-effects model with an additional random effect accounting for multiple lesions per patient.²¹

A two-stage meta-analysis with individual trial risk estimates extraction by Cox proportional hazards regression and subsequent pooling by fixed- and random-effects models was conducted as sensitivity analysis for each outcome.^{13,18,19,22} Forest plots reporting pooled and trial-specific effects along with the corresponding relative weight according to the inverse of variance were drawn.^{22,23} Heterogeneity between trials was formally explored by the *Q* test and described by between-trial variance τ^2 and I^2 statistic, with values <25%, between 25% and 50%, and >50% describing low, intermediate, and severe heterogeneity, respectively.^{22,24}

Planned subgroup analysis by Cox mixed-effects model for the primary safety and efficacy endpoints included the following subsets: age < or ≥65 years old, gender, region of trial conduct, diabetes, smoking history, acute coronary syndrome at admission, ISR angiographic pattern, ISR type, DES generation used in the trial, reference vessel diameter < or ≥2.75 mm, minimum lumen diameter < or ≥median value, and ISR length <20 or ≥20 mm.

Finally, potential sources of bias were assessed by using the Cochrane Collaboration tool,²⁵ publication bias/small-study effect was explored by funnel plots and Egger test,²² and overall reliability of the conclusions was presented according to the GRADE system.²⁶

Results

Ten prospective, randomized clinical trials²⁷⁻³⁶ identified by literature search were eligible for inclusion in the DAEDALUS study. Details about the results of search and screening processes are shown in the [Supplementary material online, Figure S1 and Table S2](#). After formal invitation, the primary investigator of each trial agreed to the collaborative project.

A total of 1976 patients was included (2080 lesions), 1033 (1084 lesions) assigned to PCB and 943 (996 lesions) assigned to DES. Details about the included trials are shown in the [Table 1](#) and [Supplementary material online](#). The two groups of patients were balanced with respect to baseline clinical characteristics ([Table 2](#)), though there were some differences in baseline lesion and procedural characteristics ([Table 3](#)). Patients assigned to PCB received most frequently an iopromide-excipient-based device (84.8%). Patients assigned to repeat stenting with DES received paclitaxel-eluting stent in the three earlier trials (32.0%), everolimus-eluting stent in the six subsequent trials (60.3%), and biolimus-eluting stent (7.6%) in the most recent trial. Follow-up duration was comparable between PCB and DES groups (*P* = 0.357) with a median of 1015 (403–1095) days in the study population.

Primary efficacy endpoint

Clinical outcomes are shown in [Table 4](#). With respect to the primary efficacy endpoint, at 3-year follow-up a total of 243 events occurred, 144 in the PCB group (7.14 per 100 person-years) and 99 in the DES group (5.14 per 100 person-years), corresponding to cumulative incidences of 16.0% (IQR 13.5–18.4%) and 12.0% (IQR 9.7–14.3%), respectively (*P* = 0.020) ([Figure 1](#)). Patients assigned to PCB showed a 32% relative risk increase in TLR compared with those assigned to DES (HR 1.32, 95% CI 1.02–1.70, *P* = 0.035; NNH 28.5). After multivariable adjustment, results remained consistent [adjusted hazard ratio (HR_{adj}) 1.38, 95% CI 1.05–1.82, *P* = 0.020].

Table 1 Main characteristics of the included randomized clinical trials

Trial	Design	Centres Region	Investigation time	Patients (lesions) Total		PCB type	DES type	Restenotic stent
				PCB	DES			
PEPCAD II	1:1	10	Jan 2006	131 (131)		3 µg/mm ²	Paclitaxel-eluting	Bare-metal
	Open-Label	Germany	—	66 (66)	65 (65)	Iopromide	Durable-polymer	
	Core lab		Dec 2006				Stainless steel (132 µm)	
ISAR DESIRE 3	1:1	3	Aug 2009	268 (340)		3 µg/mm ²	Paclitaxel-eluting	Drug-eluting
	Open-Label	Germany	—	137 (172)	131 (168)	Iopromide	Durable-polymer	
	Core lab		Oct 2011				Stainless steel (132 µm)	
PEPCAD China ISR	1:1	17	Mar 2011	215 (221)		3 µg/mm ²	Paclitaxel-eluting	Drug-eluting
	Open-Label	China	—	109 (113)	106 (108)	Iopromide	Durable-polymer	
	Core lab		Apr 2012				Stainless steel (132 µm)	
RIBS V	1:1	25	Jan 2010	189 (189)		3 µg/mm ²	Everolimus-eluting	Bare-metal
	Open-Label	Spain	—	95 (95)	94 (94)	Iopromide	Durable-polymer	
	Core lab		Jan 2012				Cobalt-Chromium (81 µm)	
SEDUCE	1:1	2	Jun 2009	49 (49)		3 µg/mm ²	Everolimus-eluting	Bare-metal
	Open-Label	Belgium	—	24 (24)	25 (25)	Iopromide	Durable-polymer	
	Core lab		Oct 2011				Cobalt-chromium (81 µm)	
RIBS IV	1:1	23	Jan 2010	309 (309)		3 µg/mm ²	Everolimus-eluting	Drug-eluting
	Open-Label	Spain	—	154 (154)	155 (155)	Iopromide	Durable-polymer	
	Core lab		Aug 2013				Cobalt-chromium (81 µm)	
TIS	1:1	1	Jan 2012	136 (148)		3 µg/mm ²	Everolimus-eluting	Bare-metal
	Open-Label	Czech Republic	—	68 (74)	68 (74)	Iopromide	Durable-polymer	
	Core lab		Aug 2014				Cobalt-chromium (81 µm)	
DARE	1:1	8	May 2010	278 (278)		3 µg/mm ²	Everolimus-eluting	Bare-metal
	Open-Label	Netherlands	—	137 (137)	141 (141)	Iopromide	Durable-polymer	
	Core lab		Jun 2015				Cobalt-chromium (81 µm)	
RESTORE	1:1	10	Apr 2013	172 (172)		3 µg/mm ²	Everolimus-eluting	Drug-eluting
	Open-Label	South Korea	—	86 (86)	86 (86)	Iopromide	Durable-polymer	
	Core lab		Oct 2016				Cobalt-chromium (81 µm)	
BIOLUX-RCT	2:1	14	Aug 2012	229 (243)		3 µg/mm ²	Sirolimus-eluting	Bare-metal
	Open-Label	Germany, Latvia	—	157 (163)	72 (80)	BTHC	Bioresorbable-polymer	
	Core lab		Jan 2015				Cobalt-chromium (60–80 µm)	

BTHC, butyryl-tri-hexyl citrate; CEC, clinical events committee.

Two-stage sensitivity meta-analysis with fixed- and random-effects models showed, respectively, borderline and non-statistically significant differences in the risk of TLR between groups (Figure 1). The highest relative weights were associated with the ISAR-DESIRE 3, PEPCAD ISR China, and RIBS IV trials. Heterogeneity across the included trials was moderate ($\tau^2 = 0.080$; $I^2 = 44.3\%$).

The analysis of major clinical and angiographic subgroups revealed a significant ($P = 0.029$) interaction between treatments effect and type of restenotic stent (Figure 2). Indeed, a similar risk of TLR between PCB and DES was observed in patients who had bare-metal stent-ISR (HR 0.84, 95% CI 0.51–1.38, $P = 0.490$) and an increased risk associated with PCB (HR 1.60, 95% CI 1.19–2.14, $P = 0.002$) was detected in patients who had DES-ISR.

Table 2 Baseline clinical characteristics

	PCB (n = 1033)	DES (n = 943)	P-value
Age (years)	66.7 [59.0–74.0]	66.3 [59.0–73.3]	0.282
Female	242 (23.4)	207 (22.0)	0.434
Diabetes	383 (37.1)	325 (34.5)	0.226
Insulin-requiring	123 (31.9)	121 (37.3)	0.131
Hypertension	780 (75.5)	720 (76.4)	0.661
Hypercholesterolemia	729 (70.6)	657 (69.7)	0.662
Ever-smoked	525 (50.8)	450 (47.7)	0.162
Prior myocardial infarction	518 (50.1)	429 (45.5)	0.041
Clinical presentation			0.965
Silent ischaemia/stable angina	623 (59.7)	559 (59.3)	
Unstable angina	348 (33.7)	327 (34.7)	
NSTEMI	48 (4.6)	43 (4.6)	
STEMI	5 (0.5)	4 (0.4)	
Left ventricular ejection fraction (%)	60 [50–65]	60 [51–65]	0.282
Multivessel disease	475 (46.0)	408 (43.3)	0.378

Data are n (%) or median [interquartile range].

NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

Table 3 Angiographic and procedural characteristics

	PCB (n = 1084)	DES (n = 996)	P-value
Target lesion site			0.102
Left main	0	5 (0.5)	
Left anterior descending	451 (41.6)	432 (43.4)	
Left circumflex	238 (22.0)	228 (22.9)	
Right coronary artery	377 (34.8)	316 (31.8)	
Saphenous vein graft	17 (1.6)	13 (1.3)	
Restenotic device			0.810
Bare-metal stent	379 (35.0)	345 (34.6)	
Drug-eluting stent	693 (63.9)	645 (64.8)	
In-stent restenosis morphology			0.048
Focal	606 (55.9)	527 (52.9)	
Diffuse	322 (29.7)	301 (30.2)	
Proliferative	75 (6.9)	81 (8.1)	
Occlusive	28 (2.6)	46 (4.6)	
Focal in-stent restenosis morphology			0.364
Edge or gap	146 (24.1)	131 (24.9)	
Body	369 (60.9)	293 (55.6)	
Multifocal	35 (5.8)	38 (7.2)	
Restenosis length (mm)	9.9 [6.7–15.7]	10.9 [7.6–17.1]	0.0002
Diameter stenosis (%)	68.2 [57.1–77.4]	69.1 [59.6–79.4]	0.004
Minimum lumen diameter (mm)	0.86 [0.60–1.14]	0.79 [0.55–1.10]	0.006
Reference vessel diameter (mm)	2.72 [2.40–3.04]	2.71 [2.41–3.05]	0.874
Pre-dilation	1011 (93.3)	891 (89.5)	0.002
Maximum balloon pressure	14 [12–18]	16 [14–20]	<0.0001

Data are n (%) or median [interquartile range].

DES, drug-eluting stent; PCB, paclitaxel-coated balloon.

Table 4 Three-year clinical outcomes

	PCB (n = 1033)	DES (n = 943)	P _{LR}	HR (95% CI)	P _W	HR _{adj} (95% CI)	P _{adj}
Target lesion revascularization (primary efficacy endpoint)	144 (16.0)	99 (12.0)	0.020	1.32 (1.02–1.70)	0.035	1.38 (1.05–1.82)	0.020
All-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis (primary safety endpoint)	75 (9.0)	85 (10.9)	0.182	0.80 (0.58–1.09)	0.152	0.74 (0.52–1.04)	0.085
Death	42 (5.5)	48 (6.6)	0.334	0.81 (0.53–1.22)	0.310	0.68 (0.42–1.10)	0.116
Cardiac death	16 (2.0)	24 (3.3)	0.134	0.61 (0.32–1.15)	0.128	0.61 (0.32–1.19)	0.148
Non-cardiac death	26 (3.6)	24 (3.4)	0.964	1.01 (0.58–1.76)	0.973	0.80 (0.44–1.46)	0.474
Myocardial infarction	41 (4.7)	38 (4.4)	0.941	0.95 (0.61–1.48)	0.820 ^a	0.95 (0.59–1.53)	0.829
Target lesion thrombosis	10 (1.2)	8 (0.9)	0.765	1.14 (0.45–2.90)	0.777	1.09 (0.39–3.03)	0.869
Ischaemia-driven target lesion revascularization	129 (14.3)	84 (10.1)	0.011	1.39 (1.06–1.84)	0.018	1.43 (1.07–1.92)	0.016
Target vessel revascularization	161 (17.9)	126 (15.2)	0.173	1.15 (0.91–1.46)	0.235	1.19 (0.92–1.55)	0.184
All-cause death, myocardial infarction, target lesion thrombosis, or target lesion revascularization	197 (22.1)	167 (20.6)	0.384	1.07 (0.87–1.32)	0.518 ^b	1.07 (0.84–1.35)	0.593
All-cause death, myocardial infarction, target lesion thrombosis, or target vessel revascularization	207 (23.0)	191 (23.2)	0.945	0.97 (0.80–1.19)	0.796 ^c	0.98 (0.78–1.23)	0.851

CI, confidence interval; DES, drug-eluting stent; HR, hazard ratio; P_{adj}, P-value of the Wald test after multivariable adjustment; P_{LR}, P-value of the log rank test; P_W, P-value of the Wald test; PCB, paclitaxel-coated balloon.

^aAalen additive hazards model with penalization: P = 0.392.

^bAalen additive hazards model with penalization: P = 0.944.

^cAalen additive hazards model with penalization: P = 0.910.

Primary safety endpoint

With respect to the primary safety endpoint, at 3-year follow-up a total of 160 events occurred, 75 in the PCB group (3.42 per 100 person-years) and 85 in the DES group (4.20 per 100 person-years), corresponding to 3-year cumulative incidences of 9.0% (IQR 7.0–11.0%) vs. 10.9% (IQR 8.6–13.1%), respectively (P = 0.182). At primary analysis, the risk of all-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis was similar between groups (HR 0.80, 95% CI 0.58–1.09, P = 0.152) (Figure 3). After multivariable adjustment, the numerical trend favouring PCB remained non-statistically significant (HR_{adj} 0.74, 95% CI 0.52–1.04, P = 0.085).

The main results did not change after two-stage meta-analysis, regardless of the model applied (HR 0.79, 95% CI 0.58–1.10, P = 0.160) (Figure 3). The highest relative weights were associated with the ISAR-DESIRE 3, RIBS IV, BIOLUX-RCT, and RIBS V trials. Heterogeneity was not detected ($\tau^2 = 0$; $I^2 = 0\%$).

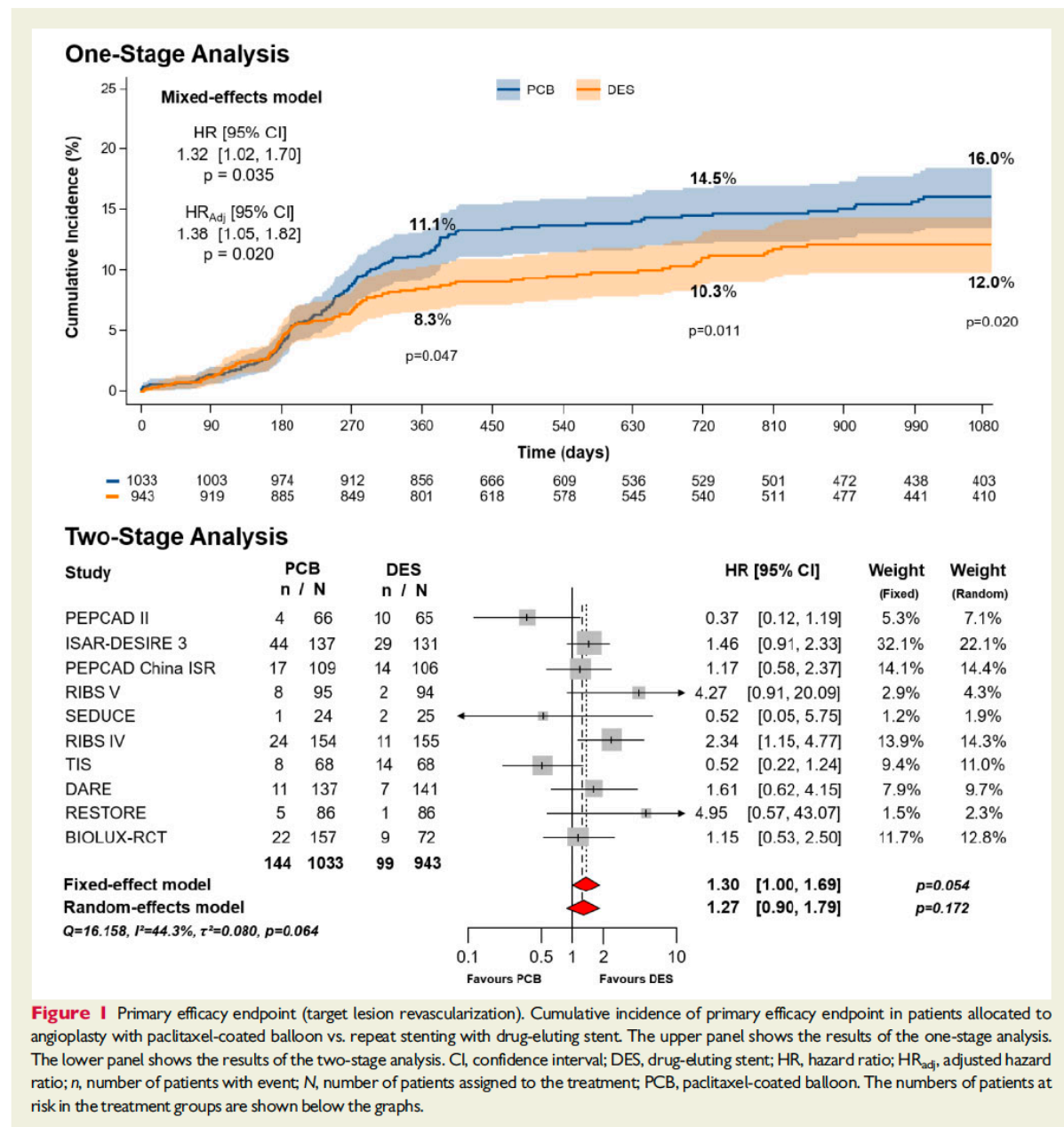
Subgroup analysis revealed a significant interaction between treatment effect and generation of DES used for the treatment of ISR (P = 0.033) (Figure 4): PCB led to lower incidence of adverse events compared with first-generation DES (HR 0.53, 95% CI 0.32–0.87,

P = 0.012) and similar incidence when compared with second-generation DES (HR 1.06, 95% CI 0.71–1.60, P = 0.764).

All-cause death, cardiac death, non-cardiac death, and mortality between paclitaxel-coated balloon and non-paclitaxel-based drug-eluting stent

The incidence of all-cause death was similar between PCB and DES (42 events, 1.87 per 100 person-years and 48 events, 2.30 per 100 person-years; cumulative incidence of 5.5% vs. 6.6%, P = 0.334; HR 0.81, 95% CI 0.53–1.22, P = 0.310) (Figure 5). After multivariable adjustment, results remained consistent (HR_{adj} 0.68, 95% CI 0.42–1.10, P = 0.116). The risk of cardiac and non-cardiac death was similar between PCB and DES (HR 0.61, 95% CI 0.32–1.15, P = 0.128 and HR 1.01, 95% CI 0.58–1.76, P = 0.973, respectively) (Figure 5).

Pooling only trials using PCB vs. non-paclitaxel-based DES, the risk of all-cause death was similar between groups (HR 1.42, 95% CI 0.80–2.54, P = 0.235), without significant changes after adjustment (HR_{adj} 1.08, 95% CI 0.58–2.08, P = 0.774) (Figure 5).



Two-stage sensitivity analyses showed consistent results (Supplementary material online, Table S3).

Other secondary endpoints

The risk of myocardial infarction at 3-year follow-up was similar between PCB and DES (HR 0.95, 95% CI 0.61–1.48, $P=0.820$) (Table 4). A different distribution in the occurrence of myocardial infarction over time was observed between the two treatment groups with an early post-procedural trend towards an increased incidence

after DES implantation compared with PCB application followed by an opposite trend favouring DES compared with PCB between 7 and 400 days (Supplementary material online, Table S4); late occurrence of myocardial infarction was similar between treatments. The risk of target lesion thrombosis at 3-year follow-up was comparable between groups (HR 1.14, 95% CI 0.45–2.90, $P=0.777$) (Table 4). The net composite secondary endpoint deriving from the combination of the primary efficacy and safety endpoints was similar between groups (HR 1.07, 95% CI 0.87–1.32, $P=0.514$) (Supplementary material online, Figures S2 and S3). Similarly, the

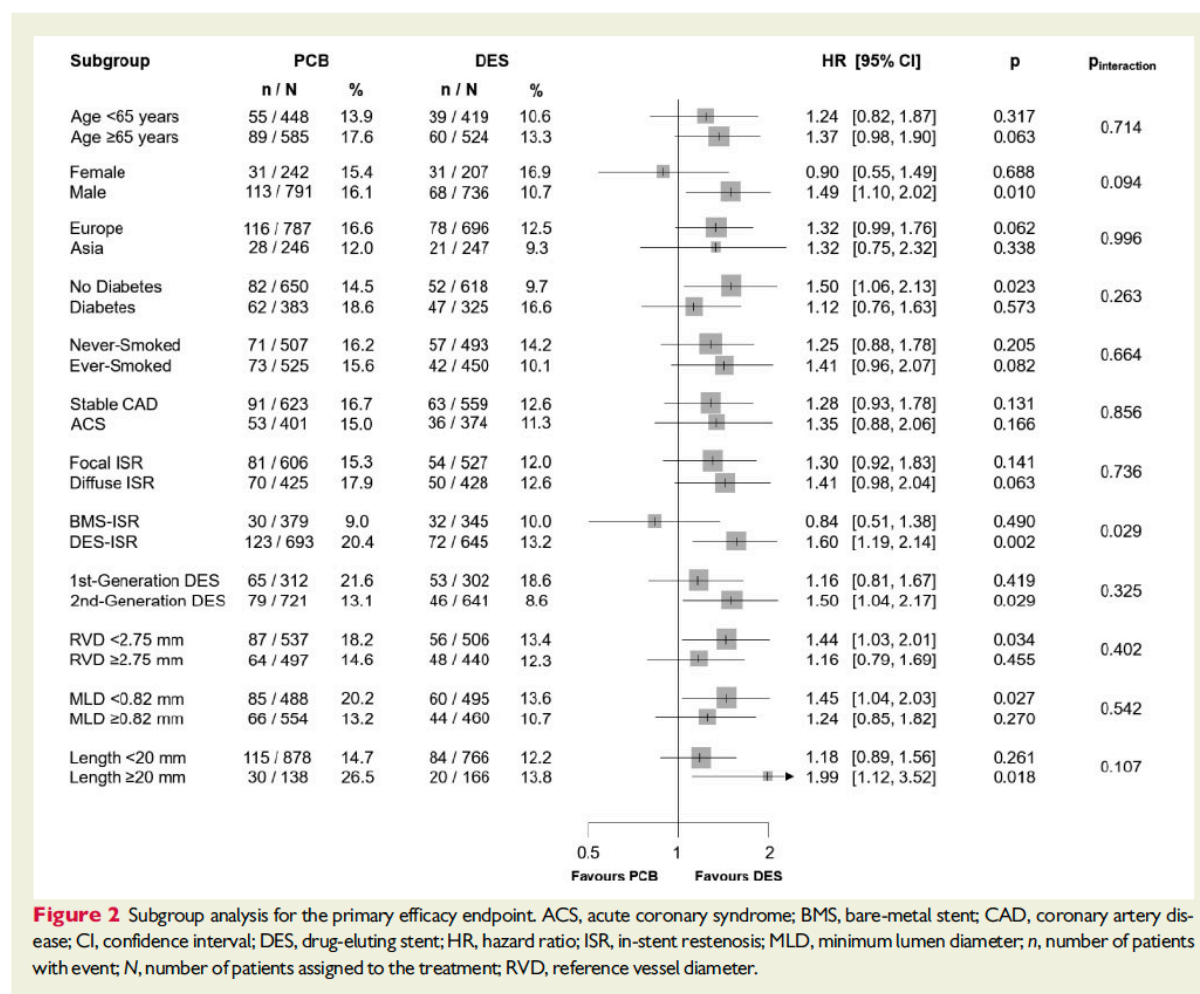


Figure 2 Subgroup analysis for the primary efficacy endpoint. ACS, acute coronary syndrome; BMS, bare-metal stent; CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval; DES, drug-eluting stent; HR, hazard ratio; ISR, in-stent restenosis; MLD, minimum lumen diameter; n, number of patients with event; N, number of patients assigned to the treatment; RVD, reference vessel diameter.

other net composite of all-cause death, myocardial infarction, target lesion thrombosis, or target vessel revascularization was comparable between groups (HR 0.97, 95% CI 0.80–1.19, $P=0.796$) (Table 4; Supplementary material online, Table S4).

Two-stage sensitivity analyses showed consistent results for all the individual and composite secondary endpoints (Supplementary material online, Table S3).

Assessment of bias and reliability of results

Overall, the qualitative assessment of individual trials did not reveal significant sources of bias related to the design and the risk of publication bias/small-study effect was quantified as low (Supplementary material online, Figures S4 and S5). The reliability of the conclusions of the study was generally good (Supplementary material online, Table S5).

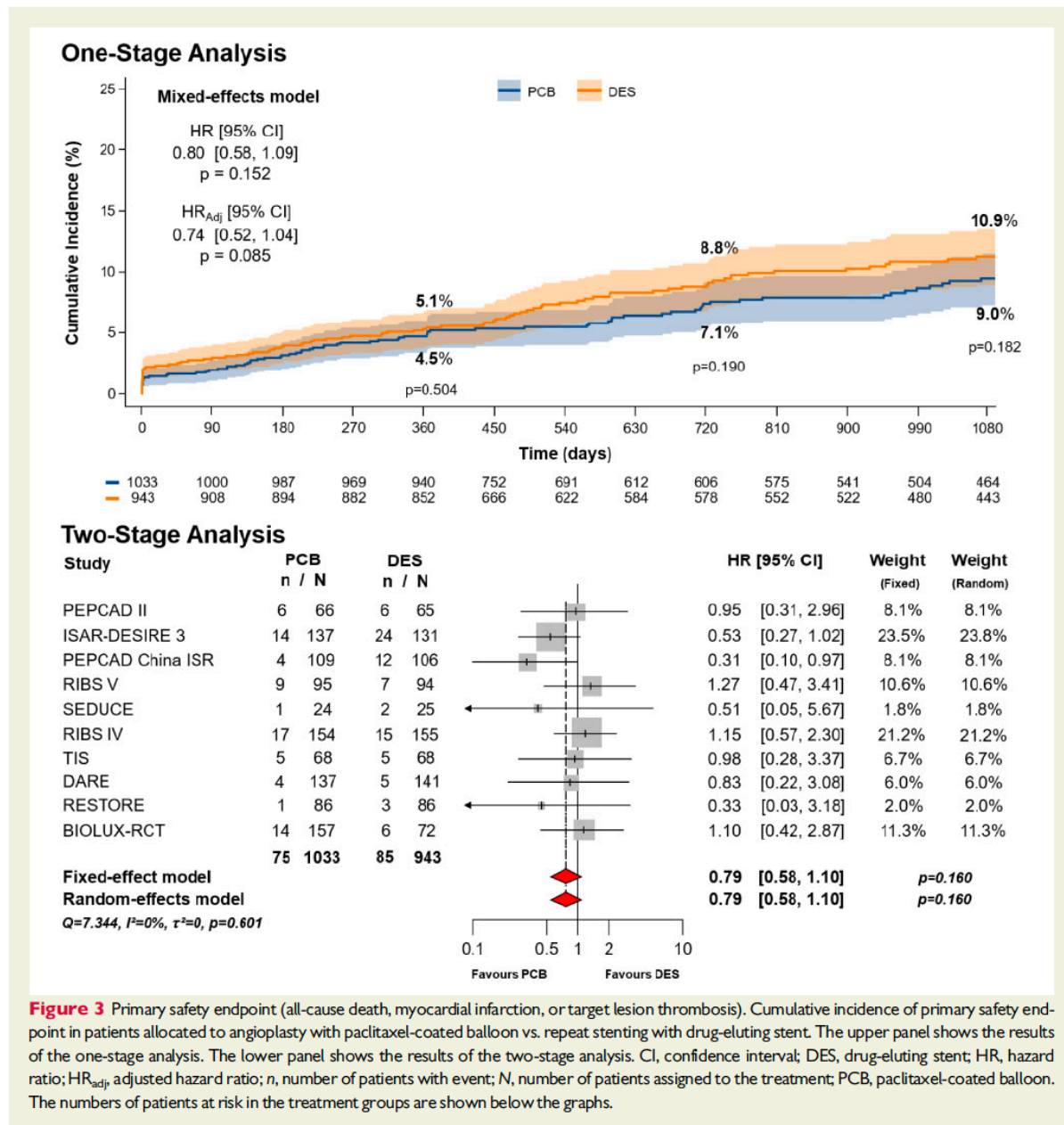
Discussion

In a large-scale, collaborative, individual patient data meta-analysis of patients undergoing treatment for coronary ISR enrolled in the 10

randomized clinical trials comparing angioplasty with PCB and repeat stenting with DES conducted thus far to the best of our knowledge, the main results were as follows (see Take home figure):

- (1) Angioplasty with PCB is moderately less effective than repeat stenting with DES in terms of the primary efficacy endpoint of TLR;
- (2) The incidence of the primary safety endpoint of all-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis is similar between treatments, though a numerical increase associated with repeat DES implantation after multivariable adjustment is observed;
- (3) The rates of a composite endpoint including both efficacy and safety components are similar between groups.
- (4) The rates of all-cause death, cardiac death, and non-cardiac death are similar between treatments and PCB use in the setting of coronary artery disease does not increase long-term mortality compared with non-paclitaxel-based DES.

The findings from the main analysis of the DAEDALUS study should be interpreted in light of a number of considerations. Indeed, the clinical magnitude of the benefit in TLR is moderate and the statistical significance of the risk reduction associated with DES was not confirmed in the two-stage sensitivity analysis as a result of the



relatively small difference between the two treatments against an intermediate degree of between-trial heterogeneity.³⁷ In the primary analysis, we estimated that about 29 patients with ISR need to be treated with repeat stenting with DES compared with angioplasty with PCB in order to prevent one TLR.

We observed a significant interaction between treatment effect and type of restenosed stent, with a more pronounced difference in favour of repeat stenting in patients undergoing intervention for DES-ISR and similar effect in patients with bare-metal stent restenosis. This is an interesting finding that found possible correlation with

the dissimilar characteristics in types of restenotic tissue after bare-metal and DES implantation.³⁸ Mixed outcomes after repeat revascularization according to the anatomic pattern have been reported, with DES-ISR generally more challenging to treat and associated with a higher rate of subsequent adverse clinical events compared with bare-metal stent-ISR regardless of the interventional approach.³⁹

Although the incidence of the primary safety endpoint of all-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis was similar in the two groups, after multivariable adjustment a trend towards a signal of harm after repeat DES implantation was observed.

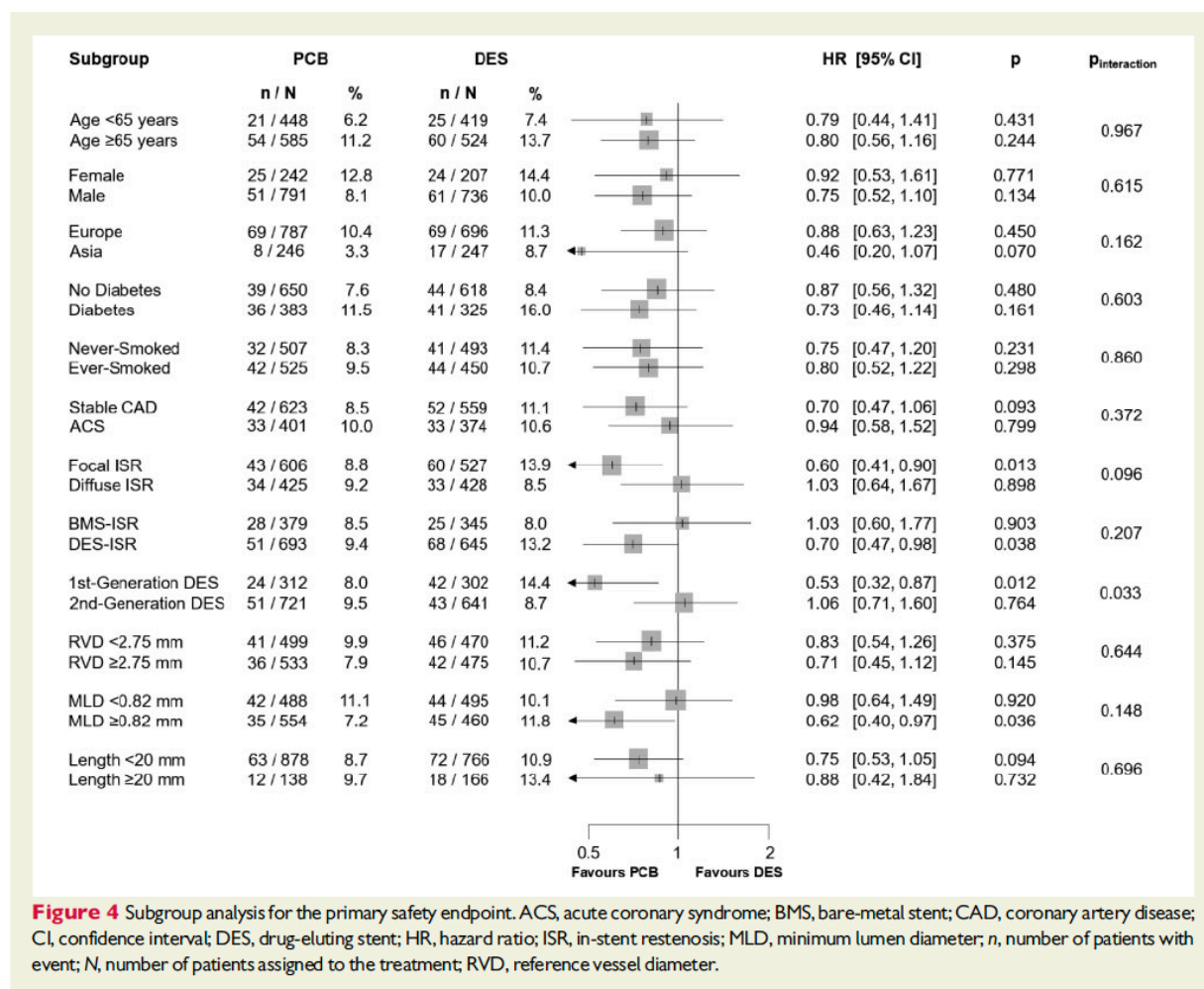


Figure 4 Subgroup analysis for the primary safety endpoint. ACS, acute coronary syndrome; BMS, bare-metal stent; CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval; DES, drug-eluting stent; HR, hazard ratio; ISR, in-stent restenosis; MLD, minimum lumen diameter; n, number of patients with event; N, number of patients assigned to the treatment; RVD, reference vessel diameter.

However, there was also evidence of interaction between treatment effect and type of DES used for repeat stenting, with adverse safety signal restricted to patients receiving first-generation DES compared with PCB and quite similar risk of all-cause death, myocardial infarction, and target lesion thrombosis between second-generation DES and PCB at long-term follow-up.

The observations in relation to all-cause death, cardiac death, and non-cardiac death are of some relevance in light of recent analyses suggesting higher all-cause mortality in patients treated with PCB in peripheral arterial disease.¹² In contrast, we did not detect statistically significant differences between angioplasty with PCB and repeat stenting with DES for the treatment of coronary ISR. Importantly, by comparing patients enrolled in trials comparing PCB with non-paclitaxel-based DES (i.e. everolimus- and biolimus-eluting stents), no significant difference in long-term survival was observed.

The risk of myocardial infarction between groups was similar at long-term follow-up. Indeed, the somewhat inferior performance of PCB in terms of acute gain and minimum lumen diameter at surveillance angiography observed in some trials^{31,33,35,36} as well as the higher number of TLR during follow-up emerged from our study do

not to translate into higher rates of myocardial infarction. Similarly, the incidence of definite or probable target lesion thrombosis was low and comparable between groups proving in a general subset that both possible minor dissections after angioplasty with PCB and double metallic layers after repeat stenting with DES implantation do not seem to significantly influence long-term safety.^{1,9}

Current European guidelines on myocardial revascularization recommend the use of either PCB or DES for the treatment of coronary ISR (class of recommendation I, level of evidence A).⁴⁰ The results of the DAEDALUS study support the use of both types of device in a mixed population of patients with coronary ISR. The moderate advantage in efficacy of repeat stenting with DES should be weighted against the potential advantages of avoiding additional layers of stent and the absence of significant differences in terms of safety.

Limitations

The present individual patient data meta-analysis shares some of the limitations of the original trials. For example, type of restenotic bare-metal or DES, time from implantation to index intervention for ISR,

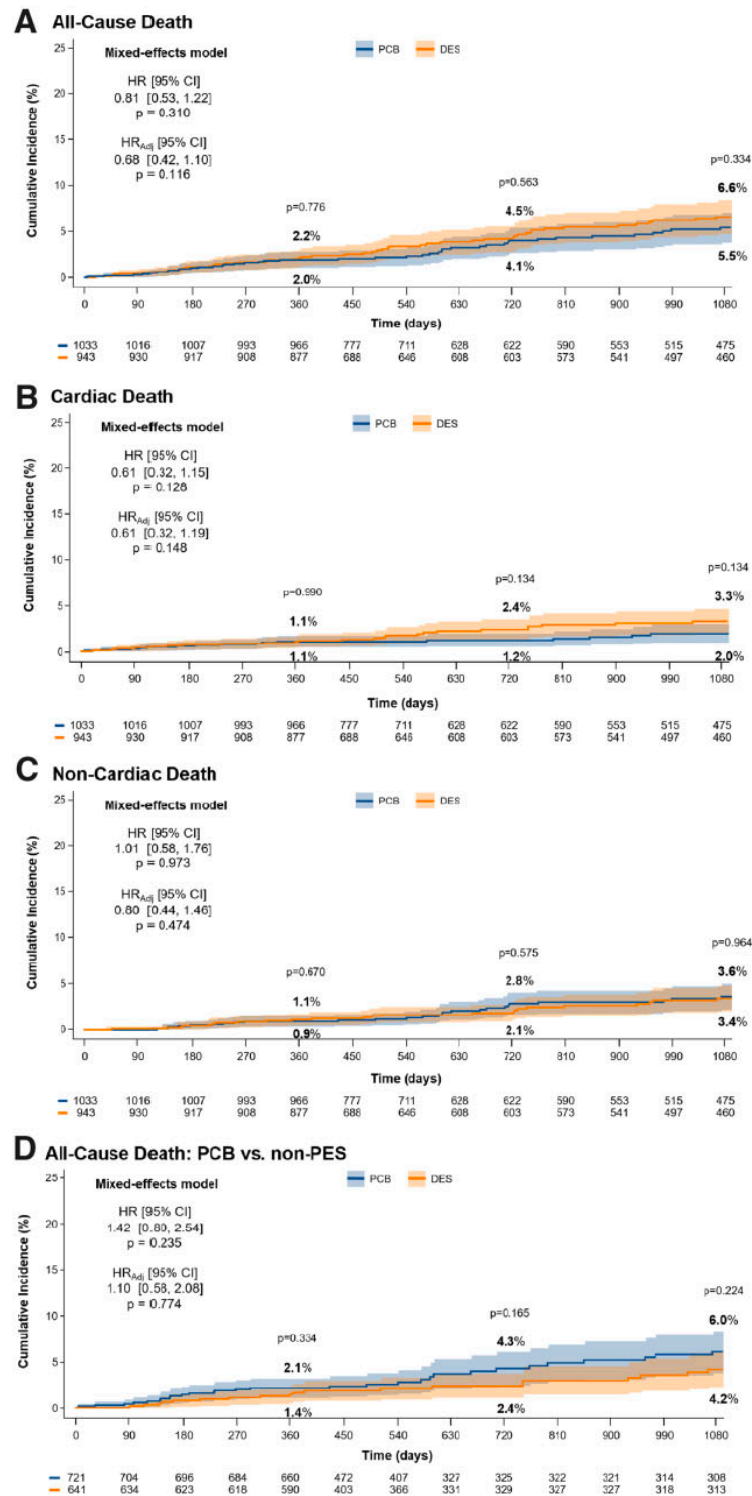
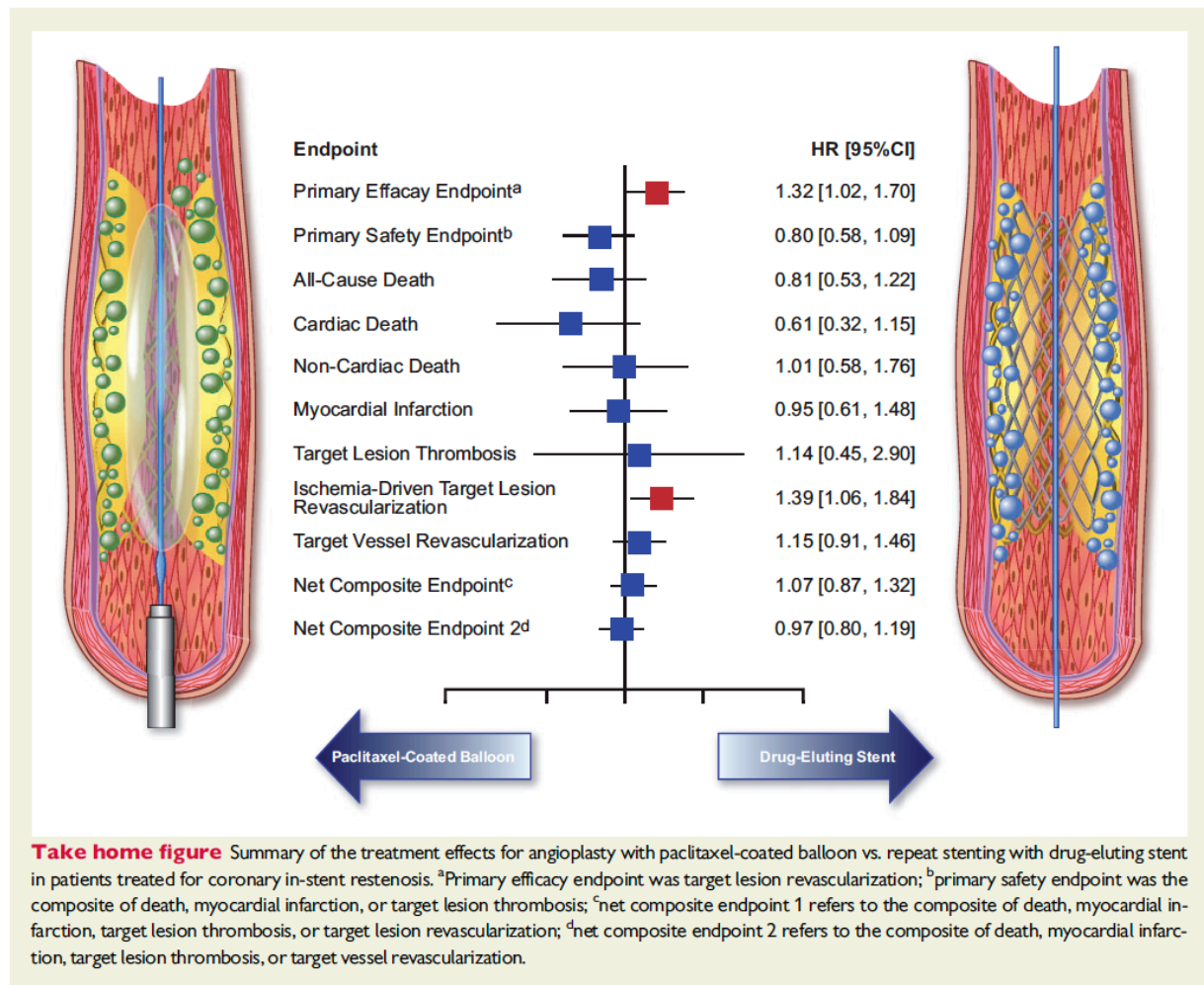


Figure 5 (A) All-cause death, (B) cardiac death, (C) non-cardiac death, for paclitaxel-coated balloon vs. drug-eluting stent, and (D) mortality after paclitaxel-coated balloon vs. non-paclitaxel-eluting stent. Incidence and type of death in patients allocated to angioplasty with paclitaxel-coated balloon vs. repeat stenting with drug-eluting stent (A–C) and paclitaxel-coated balloon vs. non-paclitaxel-eluting stent (D). CI, confidence interval; DES, drug-eluting stent; HR, hazard ratio; HR_{adj}, adjusted hazard ratio; PCB, paclitaxel-coated balloon. The numbers of patients at risk in the treatment groups are shown below the graphs.



or endovascular imaging-guided procedures were not uniformly collected across trials. However, the improvement of consistency across trials for several variables, the use of additional unpublished data available in the original databases, and the extension of the follow-up when possible are notable strengths of the study. Specific additional considerations are the following. First, despite inclusion of studies with random treatment allocation, significant differences for some angiographic characteristics were observed at baseline. However, the main findings remained unchanged after multivariable statistical adjustment and some differences are related to the specific technical requirements of angioplasty with PCB (systematic pre-dilation, lower pressure of application, etc.) and DES implantation for ISR (post-dilation, higher pressure of application, etc.). Second, all trials incorporated planned angiographic follow-up as part of the study protocol. This has the advantage of adding information about the mechanisms of recurrent target lesion failure, describing the pattern of reappearance of the disease, and verifying explicitly by standardized measurements the success of the revascularization. However, it has also the potential disadvantage of influencing the natural clinical course of events, producing more revascularizations and related events (e.g. myocardial infarctions) than otherwise would be the case.

Nevertheless, restricting analysis to ischaemia-driven TLR did not reveal any significant change from main results. Third, the definition of myocardial infarction was made uniform across trials when possible, but trivial differences could not be overcome in two trials that applied only the definition used in the series of studies of the same research group.^{30,32} Fourth, the interesting findings emerging from subgroup analyses need to be interpreted bearing in mind the reduced statistical power after grouping.⁴¹ Finally, although the DAEDALUS study reports the longest available large-scale follow-up of PCB vs. DES for ISR thus far, additional significant benefits or unexpected safety issues related to the two strategies might become apparent only after additional years of observation.

Conclusions

In patients with coronary ISR, angioplasty with PCB is moderately less effective than repeat stenting with DES in reducing TLR at 3-year follow-up. The composite of death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis was similar between groups. Individual endpoints, including all-cause death, were not significantly different between groups.

Supplementary material

Supplementary material is available at *European Heart Journal* online.

Funding

The work was funded by a research grant from the German Ministry of Education and Research (BMBF; #KS2017-236). The sponsors of the original trials had no role in the study design, data analysis, interpretation and preparation of the manuscript, and submission of the results. The authors had final responsibility for the decision to submit the manuscript for publication.



Conflict of interest: D.G. reports research grant from the European Association of Percutaneous Coronary Intervention. R.A.B. reports lecture fees/honoraria from B Braun Melsungen AG, Biotronik, and Boston Scientific and Micell Technologies, and research funding to the institution from Boston Scientific and Celonova Biosciences. All other authors declared no conflict of interest.

References

- Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J* 2015;**36**:3320–3331.
- Cassese S, Byrne RA, Schulz S, Hoppman P, Kreutzer J, Feuchtenberger A, Ibrahim T, Ott I, Fusaro M, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A. Prognostic role of restenosis in 10004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. *Eur Heart J* 2015;**36**:94–99.
- Farooq V, Gogas BD, Serruys PW. Restenosis: delineating the numerous causes of drug-eluting stent restenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;**4**:195–205.
- Iqbal J, Serruys PW, Silber S, Kelbaek H, Richardt G, Morel MA, Negoita M, Buszman PE, Windecker S. Comparison of zotarolimus- and everolimus-eluting coronary stents: final 5-year report of the RESOLUTE all-comers trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;**8**:e002230.
- Vlachojannis GJ, Smits PC, Hofma SH, Togni M, Vazquez N, Valdes M, Voudris V, Slagboom T, Goy JJ, den Heijer P, van der Ent M. Biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report from the COMPARE II Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;**10**:1215–1221.
- Kufner S, Joner M, Thannheimer A, Hoppman P, Ibrahim T, Mayer K, Cassese S, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A, Byrne RA. Ten-year clinical outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease: results from the ISAR-TEST 4 randomized trial. *Circulation* 2019;**139**:325–333.
- Colombo A, Giannini F, Briguori C. Should we still have bare-metal stents available in our catheterization laboratory? *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:607–619.
- Cassese S, Byrne RA, Tada T, Pinićek S, Joner M, Ibrahim T, King LA, Fusaro M, Laugwitz K-L, Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10004 patients with surveillance angiography. *Heart* 2014;**100**:153–159.
- Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2659–2673.
- Giacoppo D, Gargiulo G, Aruta P, Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D. Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients. *BMJ* 2015;**351**:h5392.
- Siontis GC, Stefanini GG, Mavridis D, Siontis KC, Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Byrne RA, Kastrati A, Meier B, Salanti G, Juni P, Windecker S. Percutaneous

- coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;**386**:655–664.
- Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Kambatidis D. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e011245.
- Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, Tierney JF. Preferred Reporting items for systematic review and meta-analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD statement. *JAMA* 2015;**313**:1657–1665.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;**115**:2344–2351.
- Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. New York: Springer; 2000.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;**53**:457–481.
- Aalen OO, Borgan Ø, Gjessing H. *Survival and Event History Analysis*. New York: Springer; 2008.
- Bowden J, Tierney JF, Simmonds M, Copas AJ, Higgins JP. Individual patient data meta-analysis of time-to-event outcomes: one-stage versus two-stage approaches for estimating the hazard ratio under a random effects model. *Res Synth Meth* 2011;**2**:150–162.
- Debray TP, Moons KG, van Valkenhoef G, Efthimiou O, Hummel N, Groenwold RH, Reitsma JB. Get real in individual participant data (IPD) meta-analysis: a review of the methodology. *Res Synth Meth* 2015;**6**:293–309.
- Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* 1999;**319**:1492–1495.
- van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Soft* 2011;**45**:1–67.
- Borenstein M. *Introduction to Meta-Analysis*. Chichester: John Wiley & Sons; 2009.
- Schriger DL, Altman DG, Vetter JA, Heafner T, Moher D. Forest plots in reports of systematic reviews: a cross-sectional study reviewing current practice. *Int J Epidemiol* 2010;**39**:421–429.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;**327**:557–560.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. 2011. <https://handbook-5-1.cochrane.org/> (15 May 2019).
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. *Handbook for Grading the Quality of Evidence and the Strength of Recommendations Using the GRADE Approach*. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html> (15 May 2019).
- Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner GS, Antoni D, Kleber FX, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009;**119**:2986–2994.
- Byrne RA, Neumann FJ, Mehili J, Pinićek S, Wolff B, Tiroch K, Schulz S, Fusaro M, Ott I, Ibrahim T, Hausleiter J, Valina C, Pache J, Laugwitz KL, Massberg S, Kastrati A. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;**381**:461–467.
- Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B, Chen F, Li Z, Han Y, Fu G, Zhao Y, Ge J. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;**7**:204–211.
- Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García del Blanco B, Seidelberger B, Iñiguez A, Gómez-Recio M, Masotti M, Velázquez MT, Sanchis J, García-Touchard A, Zueco J, Bethencourt A, Melgares R, Cequier A, Domínguez A, Mainar V, López-Minguez JR, Moreu J, Martí V, Moreno R, Jiménez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernández C, Macaya C. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1378–1386.
- Adriaenssens T, Dens J, Ughi G, Bennett J, Dubois C, Sinnaeve P, Wiyono S, Coosemans M, Belmans A, D'hooge J, Vrolix M, Desmet W. Optical coherence tomography study of healing characteristics of paclitaxel-eluting balloons vs. everolimus-eluting stents for in-stent restenosis: the SEDUCE randomised clinical trial. *EuroIntervention* 2014;**10**:439–448.
- Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Minguez JR, Benedicto A, Masotti M, Zueco J, Iñiguez A, Velázquez M, Moreno R, Mainar V, Domínguez A, Pomar F, Melgares R, Rivero F, Jiménez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernández C, Macaya C. A prospective

- randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents: the RIBS IV randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:23–33.
33. Pleva L, Kukla P, Kusnierova P, Zapletalova J, Hlinomaz O. Comparison of the efficacy of paclitaxel-eluting balloon catheters and everolimus-eluting stents in the treatment of coronary in-stent restenosis: the treatment of in-stent restenosis study. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;**9**:e003316.
 34. Baan J, Claessen BE, Dijk K. B-V, Vendrik J, van der Schaaf RJ, Meuwissen M, van Royen N, Gosselink ATM, van Wely MH, Dirkali A, Arkenbout EK, de Winter RJ, Koch KT, Sjaauw KD, Beijl MA, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Piek JJ, Tijssen JGP, Henriques JPS. A randomized comparison of paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent for the treatment of any in-stent restenosis: the DARE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**:275–283.
 35. Wong YTA, Kang DY, Lee JB, Rha SW, Hong YJ, Shin ES, Her SH, Nam CW, Chung WY, Kim MH, Lee CH, Lee PH, Ahn JM, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park DW, Park SJ. Comparison of drug-eluting stents and drug-coated balloon for the treatment of drug-eluting coronary stent restenosis: a randomized RESTORE trial. *Am Heart J* 2018;**197**:35–42.
 36. Jensen CJ, Richardt G, Tölg R, Erglis A, Skurk C, Jung W, Neumann FJ, Stangl K, Brachmann J, Fischer D, Mehili J, Rieber J, Wiemer M, Schofer J, Sack S, Naber CK. Angiographic and clinical performance of a paclitaxel-coated balloon compared to a second-generation sirolimus-eluting stent in patients with in-stent restenosis: the BIOLUX randomised controlled trial. *EuroInterv* 2018;**14**:1096–1103.
 37. Burke DL, Ensor J, Riley RD. Meta-analysis using individual participant data: one-stage and two-stage approaches, and why they may differ. *Stat Med* 2017;**36**:855–875.
 38. Byrne RA, Joner M, Tada T, Kastrati A. Restenosis in bare metal and drug-eluting stents: distinct mechanistic insights from histopathology and optical intravascular imaging. *Minerva Cardioangiol* 2012;**60**:473–489.
 39. Byrne RA, Cassese S, Windisch T, King LA, Joner M, Tada T, Mehili J, Pache J, Kastrati A. Differential relative efficacy between drug-eluting stents in patients with bare metal and drug-eluting stent restenosis: evidence in support of drug resistance: insights from the ISAR-DESIRE and ISAR-DESIRE 2 trials. *EuroInterv* 2013;**9**:797–802.
 40. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;**40**:87–165.
 41. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet* 2000;**355**:1064–1069.

10.8 BALÓN FARMACOACTIVO VS STENT FARMACOACTIVO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON REESTENOSIS INTRASTENT

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

VOL. 75, NO. 21, 2020

© 2020 THE AUTHORS. PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. THIS IS AN OPEN ACCESS ARTICLE UNDER THE CC BY-NC-ND LICENSE (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Drug-Coated Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Coronary Stent Restenosis



Daniele Giacoppo, MD, MSc,^a Fernando Alfonso, MD, PhD,^b Bo Xu, MBBS, PhD,^c Bimmer E.P.M. Claessen, MD, PhD,^d Tom Adriaenssens, MD, PhD,^e Christoph Jensen, MD,^f María J. Pérez-Vizcayno, MD, PhD,^g Do-Yoon Kang, MD,^h Ralf Degenhardt, MD, PhD,ⁱ Leos Pleva, MD, PhD,^j Jan Baan, MD, PhD,^k Javier Cuesta, MD, PhD,^b Duk-Woo Park, MD, PhD,^h Pavel Kukla, MD,^j Pilar Jiménez-Quevedo, MD, PhD,^g Martin Unverdorben, MD, PhD,^{i,j} Runlin Gao, MD,^c Christoph K. Naber, MD, PhD,^f Seung-Jung Park, MD, PhD,^h José P.S. Henriques, MD, PhD,^k Adnan Kastrati, MD,^{a,m} Robert A. Byrne, MB BCh, PhD^{a,n,o}

ABSTRACT

BACKGROUND In patients with coronary in-stent restenosis (ISR) requiring reintervention, it is unclear if the choice of treatment should depend on whether the restenotic stent was a bare-metal stent (BMS) or a drug-eluting stent (DES).

OBJECTIVES This study aimed to assess the comparative efficacy and safety of the 2 most frequently used treatments – angioplasty with drug-coated balloon (DCB) and repeat stenting DES – in patients with BMS- and DES-ISR.

METHODS The DAEDALUS (Difference in Antirestenotic Effectiveness of Drug-Eluting Stent and Drug-Coated Balloon Angioplasty for the Occurrence of Coronary In-Stent Restenosis) study was a pooled analysis of individual patient data from all 10 existing randomized clinical trials comparing DCB angioplasty with repeat DES implantation for the treatment of coronary ISR. In this pre-specified analysis, patients were stratified according to BMS- versus DES-ISR and treatment assigned. The primary efficacy endpoint was target lesion revascularization (TLR) at 3 years. The primary safety endpoint was a composite of all-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis at 3 years. Primary analysis was performed by mixed-effects Cox models accounting for the trial of origin. Secondary analyses included nonparsimonious multivariable adjustment accounting also for multiple lesions per patient and 2-stage analyses.

RESULTS A total of 710 patients with BMS-ISR (722 lesions) and 1,248 with DES-ISR (1,377 lesions) were included. In patients with BMS-ISR, no significant difference between treatments was observed in terms of primary efficacy (9.2% vs. 10.2%; hazard ratio [HR]: 0.83; 95% confidence interval [CI]: 0.51 to 1.37) and safety endpoints (8.7% vs. 7.5%; HR: 1.13; 95% CI: 0.65 to 1.96); results of secondary analyses were consistent. In patients with DES-ISR, the risk of the primary efficacy endpoint was higher with DCB angioplasty than with repeat DES implantation (20.3% vs. 13.4%; HR: 1.58; 95% CI: 1.16 to 2.13), whereas the risk of the primary safety endpoint was numerically lower (9.5% vs. 13.3%; HR: 0.69; 95% CI: 0.47 to 1.00); results of secondary analyses were consistent. Regardless of the treatment used, the risk of TLR was lower in BMS- versus DES-ISR (9.7% vs. 17.0%; HR: 0.56; 95% CI: 0.42 to 0.74), whereas safety was not significantly different between ISR types.

CONCLUSIONS At 3-year follow-up, DCB angioplasty and repeat stenting with DES are similarly effective and safe in the treatment of BMS-ISR, whereas DCB angioplasty is significantly less effective than repeat DES implantation in the treatment DES-ISR, and associated with a nonsignificant reduction in the primary composite safety endpoint.

Overall, DES-ISR is associated with higher rates of treatment failure and similar safety compared with BMS-ISR. (J Am Coll Cardiol 2020;75:2664–78) © 2020 The Authors. Published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Listen to this manuscript's audio summary by Editor-in-Chief Dr. Valentin Fuster on JACC.org.

From the ^aDepartment of Cardiology, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Munich, Germany; ^bDepartment of Cardiology, Hospital Universitario de La Princesa Madrid, Madrid, Spain; ^cDepartment of Cardiology, Fu Wai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China; ^dMount Sinai Heart, The Zena and Michael Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York; ^eDepartment of Cardiology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; ^fDepartment of Cardiology, Contilia Heart and Vascular Center, Elisabeth Krankenhaus, Essen, Germany; ^gDepartment of Cardiology, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; ^hDepartment of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, South Korea; ⁱDepartment of Cardiology, Herz-und

ISSN 0735-1097

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.006>

Despite the development of drug-eluting stent (DES) generations with increased antirestenotic performance, in-stent restenosis (ISR) remains the primary cause of percutaneous coronary intervention (PCI) failure (1). After stenting with second-generation DES, the incidence of target lesion revascularization (TLR) within 5 years is about 10% and within 10 years is approximately 20% (2,3). Repeat PCI for ISR has been associated with substantial rates of recurrent restenosis and worse survival compared with PCI of de novo coronary artery disease (4-7).

Systematic review evidence shows that drug-coated balloon (DCB) angioplasty and repeat stenting with DES are the most effective treatments for ISR (8). However, thus far, several questions about the comparative clinical efficacy and safety between these 2 treatments have not been adequately addressed for the significant heterogeneity in lesion subtypes and patient subgroups across individual studies (8).

SEE PAGE 2679

To date a total of 10 randomized clinical trials comparing DCB with DES have been published (9-18). Recently, we pooled individual patient data from each of these trials in the DAEDALUS (Difference in Antirestenotic Effectiveness of Drug-Eluting Stent and Drug-Coated Balloon Angioplasty for the Occurrence of Coronary In-Stent Restenosis) study (19). The first analysis from this study showed that DES implantation for ISR is moderately more effective than DCB angioplasty in preventing in-segment TLR at long-term follow-up, although no significant differences between treatments were observed for safety endpoints (19).

Currently, it is unclear whether the relative efficacy of DCB angioplasty and repeat stenting with DES depends on the type of restenosed stent. Available evidence is of low quality and largely based on the

indirect comparison of results of small, single-arm, observational studies (5,7,20-22). In addition, high-quality, large-scale datasets comparing long-term outcomes after treatment of bare-metal stent (BMS)- versus DES-ISR after PCI are still lacking (7).

Herein, we present the results of a pre-specified analysis from the DAEDALUS study that sought to compare long-term outcomes between DCB angioplasty and repeat stenting with DES according to BMS- and DES-ISR and individually assess the relative efficacy and safety of treatments between ISR types.

METHODS

STUDY DESIGN. The DAEDALUS study was an individual patient data pooled analysis of randomized clinical trials that sought to address the uncertainty surrounding the contemporary treatment of coronary ISR (19). The protocol of the study was registered (CRD42017075007) with PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews). The study was conducted in keeping with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) individual patient data statement and was supported by the German Ministry of Education and Research (19,23).

A total of 10 trials including 1,976 patients undergoing PCI for coronary ISR by random assignment to DCB or DES have been conducted thus far (9-19). Information on search and selection processes is reported in the [Supplemental Appendix](#). Briefly, included randomized clinical trials compared DCB angioplasty alone versus DES implantation alone for the treatment of ISR at a clinical follow-up time of at least 12 months (9-19). Each trial was approved by its local institutional review board, and all patients signed informed, written consent before

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

BMS = bare-metal stent
CI = confidence interval
DCB = drug-coated balloon
DES = drug-eluting stent
HR = hazard ratio
IQR = interquartile range
ISR = in-stent restenosis
PCI = percutaneous coronary intervention
TLR = target lesion revascularization

Kreislaufzentrum, Rotenburg an der Fulda, Germany; ¹Department of Cardiology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic; ²Department of Cardiology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ³Daiichi-Sankyo, Basking Ridge, New Jersey; ⁴German Centre for Cardiovascular Research, Munich Heart Alliance, Munich, Germany; ⁵Dublin Cardiovascular Research Institute, Mater Private Hospital, Dublin, Ireland; and the ⁶School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland. This study was partially funded by a research grant from the German Ministry of Education and Research (application KS2017-236). The sponsors of the original trials had no role in the study design, data analysis, interpretation of the results, preparation of the paper, and final submission. Dr. Baan has received an unrestricted research grant from B. Braun. Dr. Unverdorben is an employee of Daiichi-Sankyo and the company has any relationships with the topic. Dr. Byrne has received lecture fees from B. Braun Melsungen AG and Biotronik; and has received research funding to the institution of his last employment from Celonova Biosciences. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. Gary S. Mintz, M.D., served as Guest Associate Editor for this paper.

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the [JACC author instructions page](#).

Manuscript received January 27, 2020; revised manuscript received March 10, 2020, accepted April 2, 2020.

randomization (9–19). Clinical events and angiographic measurements in each trial were adjudicated and assessed by independent clinical events committee and core laboratory, respectively (9–19).

The primary investigators of each trial agreed to participate in the DAEDALUS study. Data extraction was conducted by the primary investigator of each trial and validated, entered into a dedicated study database, and centrally analyzed at the coordinating center, the German Heart Center in Munich. Variables of interest were selected at the study protocol stage according to clinical relevance and consistency across trials. Additional data were acquired, including follow-up extension and standardization of variables, when feasible.

Information on the qualitative assessment of each trial is reported in the [Supplemental Appendix](#).

ENDPOINTS. The primary efficacy endpoint was TLR defined as any revascularization, percutaneous or surgical, due to recurrent stenosis of the target lesion segment (24). The primary safety endpoint was a composite of all-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis.

Death was classified as all-cause, cardiac, and noncardiac (24). Myocardial infarction, ischemia-driven TLR, and target lesion thrombosis were defined based on the definitions of the Academic Research Consortium (24). Target vessel revascularization was defined as any revascularization, percutaneous or surgical, of the target vessel (24).

Secondary net endpoints included the composite of all-cause death, myocardial infarction, target lesion thrombosis, or TLR, and the composite of all-cause death, myocardial infarction, target lesion thrombosis, or target vessel revascularization.

STATISTICAL ANALYSIS. Nominal variables were reported as counts and percentages and compared by the Pearson chi-square or Fisher exact test, as appropriate. Continuous variables distribution was assessed by the Shapiro-Wilk test and reported accordingly as mean \pm SD or median (interquartile range [IQR]). Continuous variables were compared by the Student's *t*-test or Mann-Whitney-Wilcoxon *U* test, as appropriate.

Analyses were conducted according to the intention-to-treat principle. Primary analysis was accomplished by 1-stage mixed-effects Cox proportional hazards regression models with treatment assignment as the fixed component and the original trial as the random component. Risks estimates were reported as hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) along with *p* values provided by the Wald-type test (25). Proportional hazards assumption

was assessed by testing the correlation between Schoenfeld scaled residuals and follow-up time and by inspecting the scaled residuals against transformed time (25). A piece-wise additive mixed-effects model accounting for time-varying effects was used when hazards were nonproportional (26). After multiple imputation by chained equations, multivariable adjustment of risk estimates was conducted by lesion-level mixed-effects model or lesion-level piece-wise additive mixed-effects model, as appropriate (26,27); both models were accounting for multiple lesions per patient. The variables included in the models were age, sex, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, smoking history, prior myocardial infarction, clinical presentation, lesion site, left ventricular ejection fraction, multivessel disease, DES generation, ISR length, ISR class, reference vessel diameter, minimum lumen diameter, pre-dilation, and maximum pressure of application. Results of models from each imputed dataset were combined according to the Rubin's rules (26,27). The incidences of events at 3 years were computed according to the Kaplan-Meier method and outcomes between groups over time were compared by the log-rank test (25).

In the BMS- versus DES-ISR analyses, a similar methodology was used. Crude estimates were drawn by Cox proportional hazards regression or piece-wise additive model, as appropriate. Multivariable adjustment was based on mixed-effects Cox model or piece-wise additive mixed-effects model accounting for multiple lesions per patient after multiple imputations. In these models, ISR type was the grouping variable. In multivariable models, treatment assigned was among the covariates included.

A 2-stage analysis with individual trial risk estimates extraction by Cox proportional hazards regression and subsequent pooling by fixed- and random-effects models was conducted as sensitivity analysis for each outcome (28). Heterogeneity between trials was formally explored by the *Q* test and described by between-trial variance τ^2 and I^2 statistics, with values <25%, between 25% and 50%, and >50% describing low, intermediate, and severe heterogeneity, respectively (29).

RESULTS

A total of 710 patients with BMS-ISR (724 lesions) and 1,248 with DES-ISR (1,338 lesions) underwent treatment by DCB angioplasty or repeat stenting with DES across 10 randomized clinical trials ([Supplemental Appendix](#), [Supplemental Figure 1](#), [Supplemental Table 1](#)). From the overall pooled dataset, 18

TABLE 1 Clinical Characteristics According to DCB and DES in the Subsets of BMS- and DES-ISR

	BMS-ISR			DES-ISR		
	DCB (n = 372)	DES (n = 338)	p Value	DCB (n = 649)	DES (n = 599)	p Value
Age, yrs	66.5 (59.0–74.8)	66.2 (58.7–73.0)	0.182	66.7 (59.0–73.5)	66.4 (59.0–73.5)	0.927
Female	96 (25.8)	65 (19.2)	0.037	142 (21.9)	141 (23.5)	0.484
Diabetes	109 (29.3)	78 (23.1)	0.060	271 (41.8)	244 (40.7)	0.714
Insulin-requiring	37 (33.6)	30 (38.0)	0.539	86 (31.6)	89 (36.8)	0.218
Hypertension	285 (75.6)	264 (78.1)	0.635	489 (75.3)	452 (75.5)	0.963
Hypercholesterolemia	291 (78.2)	252 (74.6)	0.250	432 (66.6)	401 (66.9)	0.887
Ever-smoked	196 (52.8)	178 (52.7)	0.964	327 (50.4)	270 (45.1)	0.061
Prior myocardial infarction	222 (59.7)	179 (53.1)	0.078	290 (44.7)	248 (41.4)	0.242
Clinical presentation			0.962			0.770
Silent ischemia and/or stable angina	241 (65.3)	214 (64.8)		377 (58.4)	343 (57.5)	
Unstable angina	82 (22.2)	78 (23.6)		260 (40.4)	245 (41.0)	
NSTEMI	41 (11.1)	34 (10.3)		7 (1.1)	9 (1.5)	
STEMI	5 (1.4)	4 (1.2)		0	0	
LVEF, %	59 (50–62)	60 (50–62)	0.758	60 (52–65)	60 (54–65)	0.224
Multivessel disease	161 (51.6)	155 (55.8)	0.371	314 (53.9)	253 (48.3)	0.064

Values are median (interquartile range) or n (%).
BMS = bare-metal stent; DCB = drug-coated balloon; DES = drug-eluting stent; ISR = in-stent restenosis; LVEF = left ventricular ejection fraction; NSTEMI = non-ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.

patients were excluded due to missing information on the type of restenosed stent.

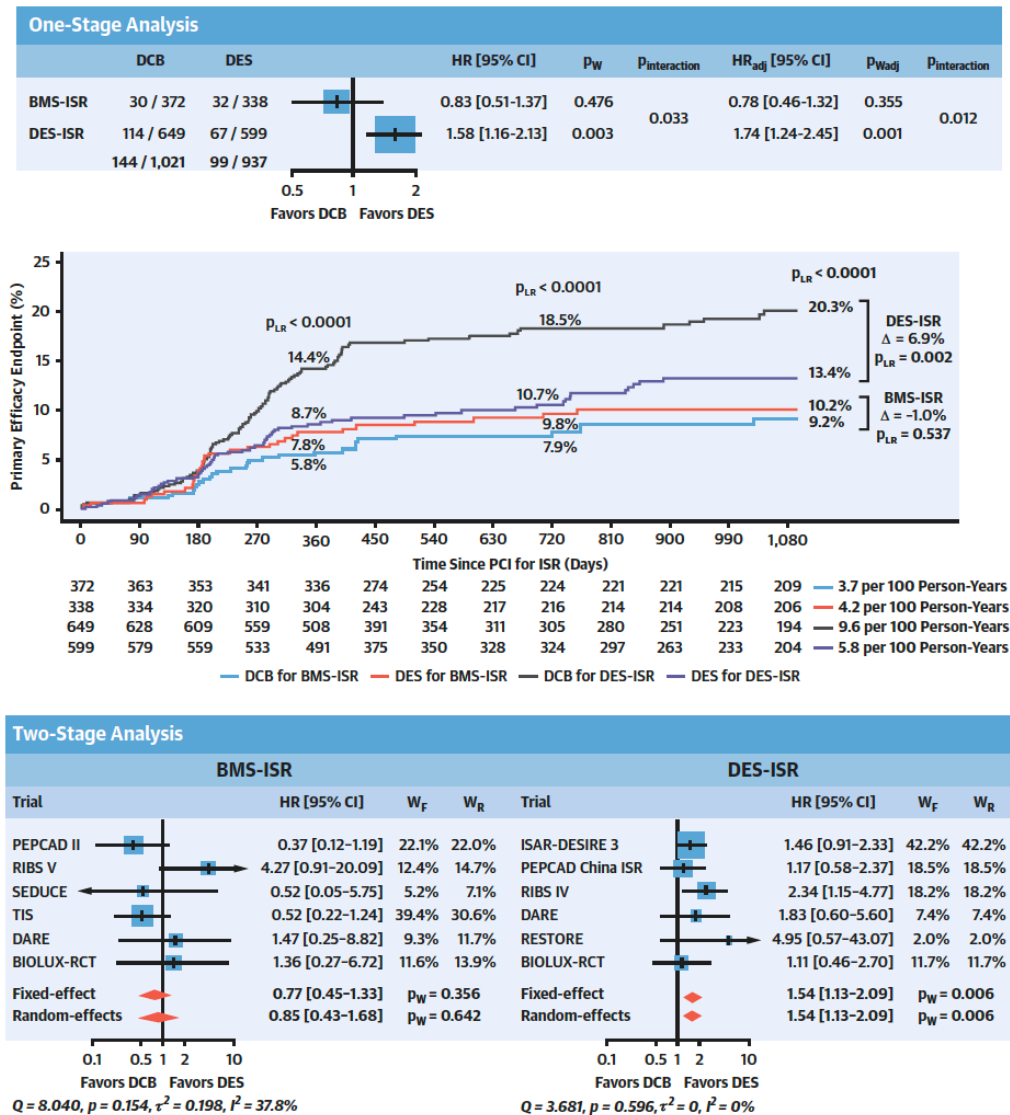
Baseline characteristics are reported in Table 1 and overall were well balanced between patients

treated with DCB and DES, both in the BMS- and DES-ISR groups. Angiographic and procedural characteristics are reported in Table 2. Significant differences between treatments were detected

TABLE 2 Angiographic and Procedural Characteristics According to DCB and DES in the Subsets of BMS- and DES-ISR

	BMS-ISR			DES-ISR		
	DCB (n = 379)	DES (n = 345)	p Value	DCB (n = 693)	DES (n = 645)	p Value
Target lesion site			0.283			0.157
Left main	0	1 (0.3)		0	4 (0.6)	
Left anterior descending	148 (39.2)	152 (44.2)		298 (43.0)	278 (43.2)	
Left circumflex	89 (23.5)	77 (22.4)		147 (21.2)	149 (23.1)	
Right coronary artery	137 (36.2)	107 (31.1)		236 (34.1)	207 (32.1)	
Saphenous vein graft	4 (1.1)	7 (2.0)		12 (1.7)	6 (0.9)	
ISR morphology			0.007			0.645
Focal	165 (45.0)	125 (37.1)		438 (66.7)	399 (64.9)	
Diffuse	151 (41.1)	144 (42.7)		169 (25.7)	157 (25.5)	
Proliferative	45 (12.3)	48 (14.2)		29 (4.4)	33 (5.4)	
Occlusive	6 (1.6)	20 (5.9)		21 (3.2)	26 (4.2)	
Focal ISR morphology			0.010			0.579
Edge or gap	29 (21.0)	38 (36.9)		117 (28.5)	93 (25.9)	
Body	101 (73.2)	56 (54.4)		267 (65.0)	237 (66.0)	
Multifocal	8 (5.8)	9 (8.7)		27 (6.6)	29 (8.1)	
Restenosis length, mm	11.9 (7.8–8.6)	12.6 (8.6–19.3)	0.064	9.0 (6.2–13.7)	9.9 (7.1–15.5)	0.001
Diameter stenosis, %	67.2 (56.6–75.2)	69.1 (60.3–78.4)	0.006	68.6 (57.7–78.4)	69.2 (59.6–79.5)	0.120
Minimum lumen diameter, mm	0.89 (0.66–1.16)	0.79 (0.58–1.09)	0.002	0.83 (0.56–1.13)	0.79 (0.54–1.10)	0.188
Reference vessel diameter, mm	2.76 (2.40–3.11)	2.71 (2.41–3.00)	0.213	2.71 (2.40–3.01)	2.71 (2.40–3.08)	0.318
Pre-dilation	368 (97.4)	298 (86.6)	<0.001	627 (92.1)	582 (92.2)	0.912
Maximum balloon pressure, atm	15 (12–18)	16 (14–20)	<0.001	14 (12–18)	18 (14–20)	<0.001

Values are n (%) or median (interquartile range).
Abbreviations as in Table 1.

FIGURE 1 DCB Angioplasty Versus Repeat Stenting With DES According to ISR Type: Primary Efficacy Endpoint

(Top) Main analysis by 1-stage mixed-effects Cox model before and after multivariable adjustment is illustrated by forest plots. (Middle) Distribution of the events over time across groups is illustrated by Kaplan-Meier analysis. Pair-wise log-rank test p values by Bonferroni correction for multiple comparisons are reported in the Supplemental Appendix. (Bottom) Two-stage sensitivity analyses are illustrated by forest plots. BIOLUX-RCT = Biotronik—Clinical Performance of the Pantera LUX Paclitaxel Coated Balloon Versus the Drug Eluting Orsiro Hybrid Stent System in Patients With In-Stent Restenosis—A Randomized Controlled Trial; BMS = bare-metal stent; CI = confidence interval; DARE = Drug-Eluting Balloon for In-Stent Restenosis; DCB = drug-coated balloon; DES = drug-eluting stent; HR = hazard ratio; HR_{adj} = hazard ratio after multivariable adjustment; ISAR-DESIRE 3 = Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stent In-Stent Restenosis: 3 Treatment Approaches; ISR = in-stent restenosis; PCI = percutaneous coronary intervention; PEPCAD China ISR = A Safety and Efficacy Study of Paclitaxel-Eluting Balloon to Paclitaxel-Eluting Stent; PEPCAD II = The Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter in Coronary Artery Disease to Treat In-Stent Restenoses; $p_{\text{interaction}}$ = p value for treatment-by-subgroup interaction; p_{LR} = p value of the log-rank test; p_W = p value of the Wald-type test; $p_{W_{\text{adj}}}$ = p value of the Wald-type test after multivariable adjustment; RESTORE = The Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis Using Drug-Eluting Stents Versus Drug Coated Balloon for Preventing Recurrent In-Stent Restenosis; RIBS IV = Restenosis Intra-Stent of Drug-Eluting Stents: Paclitaxel-Eluting Balloon vs. Everolimus-Eluting Stent; RIBS V = Restenosis Intra-Stent of Bare-Metal Stents: Paclitaxel-Eluting Balloon vs Everolimus-Eluting Stent; SEDUCE = Safety and Efficacy of a Drug Eluting Balloon in Coronary Artery Restenosis; TIS = Treatment of In-Stent Restenosis; W_F = relative weights by fixed-effect model; W_R = relative weights by random-effects model.

TABLE 3 Clinical Outcomes at 3-Year Follow-Up Between DCB and DES According to BMS- and DES-ISR

	BMS-ISR					DES-ISR					P _{interaction}
	DCB	DES	P _{LR}	HR (95% CI)	P _W	DCB	DES	P _{LR}	HR (95% CI)	P _W	
Target lesion revascularization	30 (9.2)	32 (10.2)	0.537	0.83 (0.51-1.37)	0.467	114 (20.3)	67 (13.4)	0.002	1.58 (1.16-2.13)	0.003	0.033
All-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis	28 (8.7)	23 (7.5)	0.672	1.13 (0.65-1.96)	0.673	47 (9.5)	62 (13.3)	0.058	0.69 (0.47-1.00)	0.051	0.146
All-cause death	18 (5.8)	12 (4.0)	0.353	1.41 (0.68-2.92)	0.360	24 (5.5)	36 (8.5)	0.064	0.61 (0.37-1.03)	0.065	0.070
Cardiac death	7 (2.0)	6 (2.0)	0.885	1.08 (0.36-3.23)	0.885	9 (2.0)	18 (4.3)	0.053	0.46 (0.21-1.03)	0.060	0.218
Noncardiac death	11 (3.8)	6 (2.0)	0.268	1.75 (0.65-4.73)	0.272	15 (3.5)	18 (4.4)	0.454	0.77 (0.39-1.52)	0.450	0.182
Myocardial infarction	13 (4.0)	13 (4.1)	0.830	0.92 (0.43-1.98)	0.823	28 (5.2)	25 (4.6)	0.937	0.99 (0.58-1.70)	0.971	0.876
Target lesion thrombosis	4 (1.2)	2 (0.6)	0.465	1.83 (0.34-10.02)	0.485	6 (1.2)	6 (1.1)	0.888	0.92 (0.30-2.86)	0.889	0.510
Ischemia-driven target lesion revascularization	26 (7.9)	27 (8.7)	0.663	0.87 (0.51-1.49)	0.619	103 (18.4)	57 (11.2)	0.001	1.67 (1.21-2.31)	0.002	0.044
Target vessel revascularization	36 (10.9)	43 (13.7)	0.211	0.74 (0.48-1.15)	0.185	125 (22.3)	83 (16.2)	0.014	1.39 (1.05-1.84)	0.021	0.019
All-cause death, myocardial infarction, target lesion thrombosis, or target lesion revascularization	52 (15.6)	50 (15.8)	0.772	0.93 (0.63-1.37)	0.700	145 (26.5)	117 (23.9)	0.185	1.15 (0.90-1.47)	0.251	0.349
All-cause death, myocardial infarction, target lesion thrombosis, or target vessel revascularization	57 (17.0)	60 (18.9)	0.385	0.83 (0.58-1.20)	0.326	150 (27.2)	131 (26.2)	0.552	1.06 (0.84-1.34)	0.640	0.281

Values in the columns entitled DCB and DES are n (%), with incidences calculated by Kaplan-Meier method.
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; P_{interaction} = p value for treatment-by-subgroup interaction; P_{LR} = p value of the log-rank test; P_W = p value of the Wald-type test; other abbreviations as in Table 1.

with respect to ISR morphology variants, ISR length, minimum lumen diameter, diameter stenosis, lesion pre-dilation, and maximum balloon pressure.

Follow-up length was not significantly different between DCB and DES both in BMS-ISR (median: 1,095 [IQR: 536 to 1,095] days vs. 1,095 [IQR: 539 to 1,095] days; $p = 0.147$) and DES-ISR (median: 868 [IQR: 413 to 1,080] days vs. 904 [IQR: 369 to 1,095] days; $p = 0.916$) settings.

Qualitative assessment of individual trials did not show overall relevant sources of bias in study design, with the exception of the unfeasible masking of operators due to constitutive differences between devices (Supplemental Figure 2).

PRIMARY EFFICACY ENDPOINT. Although no significant difference between treatments was observed in BMS-ISR (9.2% vs. 10.2%; HR: 0.83; 95% CI: 0.51 to 1.37), in DES-ISR the risk of TLR was significantly higher after DCB angioplasty than after repeat DES implantation (20.3% vs. 13.4%; HR: 1.58; 95% CI: 1.16 to 2.13), and there was a significant treatment-by-subgroup interaction ($p_{\text{interaction}} = 0.033$) (Figure 1, top; Table 3).

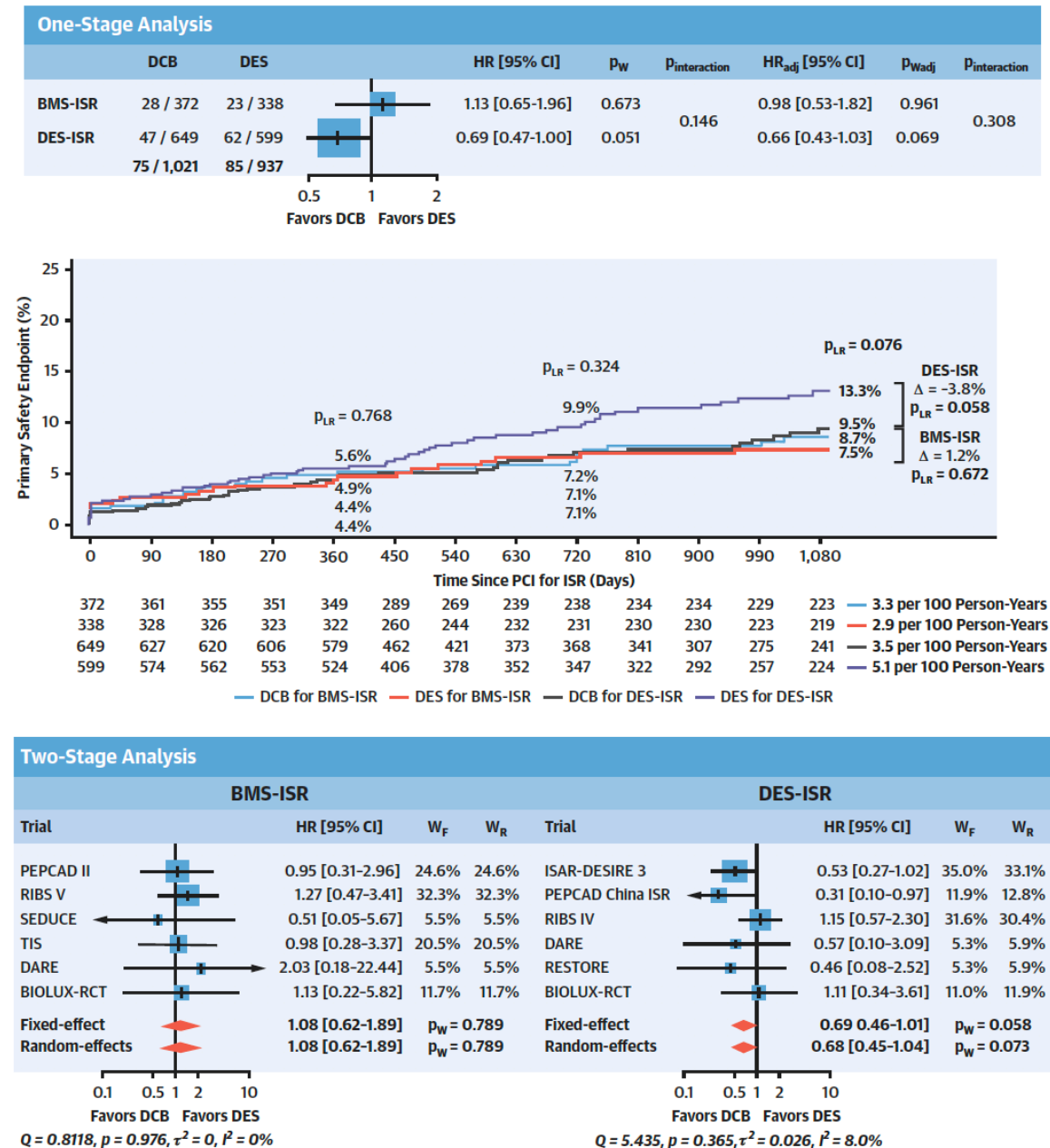
After multivariable adjustment results did not change (BMS-ISR: HR_{adj}: 0.78; 95% CI: 0.46 to 1.32; DES-ISR: HR_{adj}: 1.74; 95% CI: 1.24 to 2.45; $p_{\text{interaction}} = 0.012$) (Figure 1, top; Table 4).

The cumulative incidence of TLR at 3-year follow-up was significantly different across the 4 groups,

TABLE 4 Clinical Outcomes at 3-Year Follow-Up Between DCB and DES According to BMS- and DES-ISR After Multivariable Adjustment

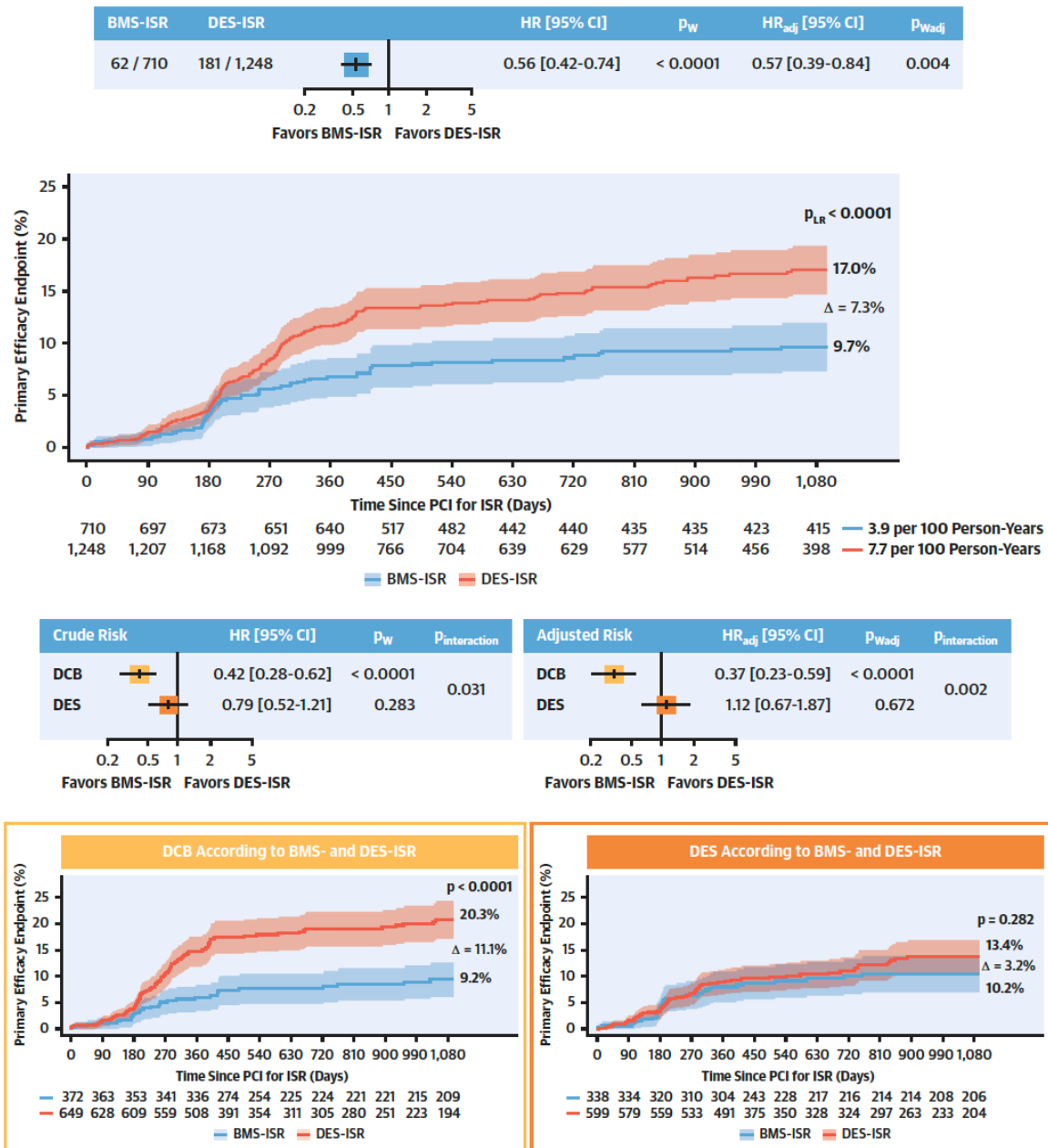
	BMS-ISR		DES-ISR		P _{interaction}
	HR _{adj} (95% CI)	P _{wadj}	HR _{adj} (95% CI)	P _{wadj}	
Target lesion revascularization	0.78 (0.46-1.32)	0.355	1.74 (1.24-2.45)	0.001	0.012
All-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis	0.98 (0.53-1.82)	0.961	0.66 (0.43-1.03)	0.069	0.308
All-cause death	1.25 (0.55-2.80)	0.594	0.52 (0.26-1.06)	0.073	0.114
Cardiac death	1.06 (0.28-4.00)	0.931	0.51 (0.23-1.14)	0.102	0.355
Noncardiac death	1.22 (0.42-3.56)	0.711	0.58 (0.27-1.27)	0.175	0.273
Myocardial infarction	0.88 (0.37-2.09)	0.767	1.02 (0.56-1.86)	0.939	0.774
Target lesion thrombosis	1.03 (0.14-7.44)	0.980	1.02 (0.30-3.50)	0.975	0.996
Ischemia-driven target lesion revascularization	0.87 (0.49-1.54)	0.623	1.71 (1.21-2.43)	0.003	0.047
Target vessel revascularization	0.70 (0.44-1.13)	0.142	1.49 (1.06-2.08)	0.020	0.011
All-cause death, myocardial infarction, target lesion thrombosis, or target lesion revascularization	0.85 (0.55-1.29)	0.440	1.21 (0.90-1.62)	0.205	0.176
All-cause death, myocardial infarction, target lesion thrombosis, or target vessel revascularization	0.75 (0.50-1.13)	0.172	1.13 (0.84-1.51)	0.425	0.115

HR_{adj} = hazard ratio after multivariable adjustment; other abbreviations as in Tables 1 and 3.

FIGURE 2 DCB Angioplasty Versus Repeat Stenting With DES According to ISR Type: Primary Safety Endpoint

(Top) Main analysis by 1-stage mixed-effects Cox model before and after multivariable adjustment is illustrated by forest plots. (Middle) Distribution of the events over time across groups is illustrated by Kaplan-Meier analysis. Pair-wise log-rank test p values by Bonferroni correction for multiple comparisons are reported in the Supplemental Appendix. (Bottom) Two-stage sensitivity analyses are illustrated by forest plots. Abbreviations as in Figure 1.

FIGURE 3 BMS- Versus DES-ISR: Primary Efficacy Endpoint



(Top) Crude and multivariable-adjusted risk estimates between BMS- and DES-ISR are illustrated. (Middle) Distribution of the events over time by ISR type is illustrated by Kaplan-Meier analysis. Crude (left) and multivariable-adjusted (right) risk estimates for DCB (yellow squares) and DES (orange squares) according to BMS- versus DES-ISR are reported by forest plots. (Bottom) Distribution of the events over time for DCB (left) and DES (right) according to BMS- versus DES-ISR are illustrated by Kaplan-Meier analysis. Abbreviations as in Figure 1.

TABLE 5 Clinical Outcomes at 3-Year Follow-Up by ISR Type

	BMS-ISR	DES-ISR	P _{LR}	HR (95% CI)	P _w	HR _{adj} (95% CI)	P _{wadj}
Target lesion revascularization	62 (9.7)	181 (17.0)	<0.0001	0.56 (0.42-0.74)	<0.0001	0.57 (0.39-0.84)	0.004
All-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis	51 (8.1)	109 (11.3)	0.099	0.75 (0.54-1.07)*	0.116*	0.85 (0.58-1.25)*	0.404*
All-cause death	30 (4.9)	60 (6.9)	0.282	0.86 (0.55-1.35)*	0.520*	1.21 (0.74-1.99)*	0.454*
Cardiac death	13 (2.0)	27 (3.1)	0.435	0.81 (0.40-1.66)*	0.568*	0.98 (0.43-2.23)*	0.959*
Noncardiac death	17 (2.9)	33 (3.9)	0.457	0.80 (0.45-1.44)	0.458	1.25 (0.59-2.63)	0.563
Myocardial infarction	26 (4.1)	53 (4.9)	0.419	0.82 (0.52-1.32)	0.419	0.73 (0.37-1.44)	0.364
Target lesion thrombosis	6 (0.9)	12 (1.1)	0.729	0.84 (0.32-2.24)	0.729	0.94 (0.30-2.97)	0.913
Ischemia-driven target lesion revascularization	53 (8.3)	160 (15.0)	<0.0001	0.54 (0.40-0.74)	<0.0001	0.56 (0.35-0.88)	0.013
Target vessel revascularization	79 (12.3)	208 (19.4)	0.0002	0.62 (0.48-0.80)	0.0003	0.70 (0.45-1.10)	0.125
All-cause death, myocardial infarction, target lesion thrombosis, or target lesion revascularization	102 (15.7)	262 (25.3)	<0.0001	0.61 (0.48-0.77)*	<0.0001*	0.67 (0.52-0.86)	0.001*
All-cause death, myocardial infarction, target lesion thrombosis, or target vessel revascularization	117 (17.9)	281 (26.7)	0.0002	0.64 (0.52-0.80)*	<0.0001*	0.68 (0.54-0.86)	0.001*

Values in the columns entitled DCB and DES are n (%), with incidences calculated by Kaplan-Meier method. *Piece-wise additive model.
Abbreviations as in Tables 1, 3, and 4.

defined by the type of restenosed stent and allocated treatment ($p < 0.0001$) (Figure 1, middle).

Two-stage sensitivity analysis showed consistent results, regardless of the model used (Figure 1, bottom). In the BMS-ISR group, the TIS (Treatment of In-Stent Restenosis) and PEPCAD II (The Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter in Coronary Artery Disease to Treat In-Stent Restenoses) trials had higher relative weight, and a mild-to-moderate degree of heterogeneity ($I^2 = 37.8\%$), mainly driven by the RIBS V (Restenosis Intra-Stent of Bare-Metal Stents: Paclitaxel-Eluting Balloon vs Everolimus-Eluting Stent) trial effect, was detected. In the DES-ISR group, the ISAR-DESIRE 3 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stent In-Stent Restenosis: 3 Treatment Approaches) trial had higher relative weight and no heterogeneity across effects was detectable ($I^2 = 0\%$).

PRIMARY SAFETY ENDPOINT. In BMS-ISR, the risk of all-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis did not significantly differ between DCB and DES (8.7% vs. 7.5%; HR: 1.13; 95% CI: 0.65 to 1.96). In DES-ISR, there was a borderline numerical trend toward a decreased risk after DCB angioplasty compared with DES implantation (9.5% vs. 13.3%; HR: 0.69; 95% CI: 0.47 to 1.00); no significant interaction was observed ($p_{\text{interaction}} = 0.146$) (Figure 2, top; Table 3).

After multivariable adjustment, results remained not statistically significant (BMS-ISR: HR: 0.98; 95% CI: 0.53 to 1.82; DES-ISR: HR: 0.66; 95% CI: 0.43 to 1.03; $p_{\text{interaction}} = 0.308$) (Figure 2, Table 4).

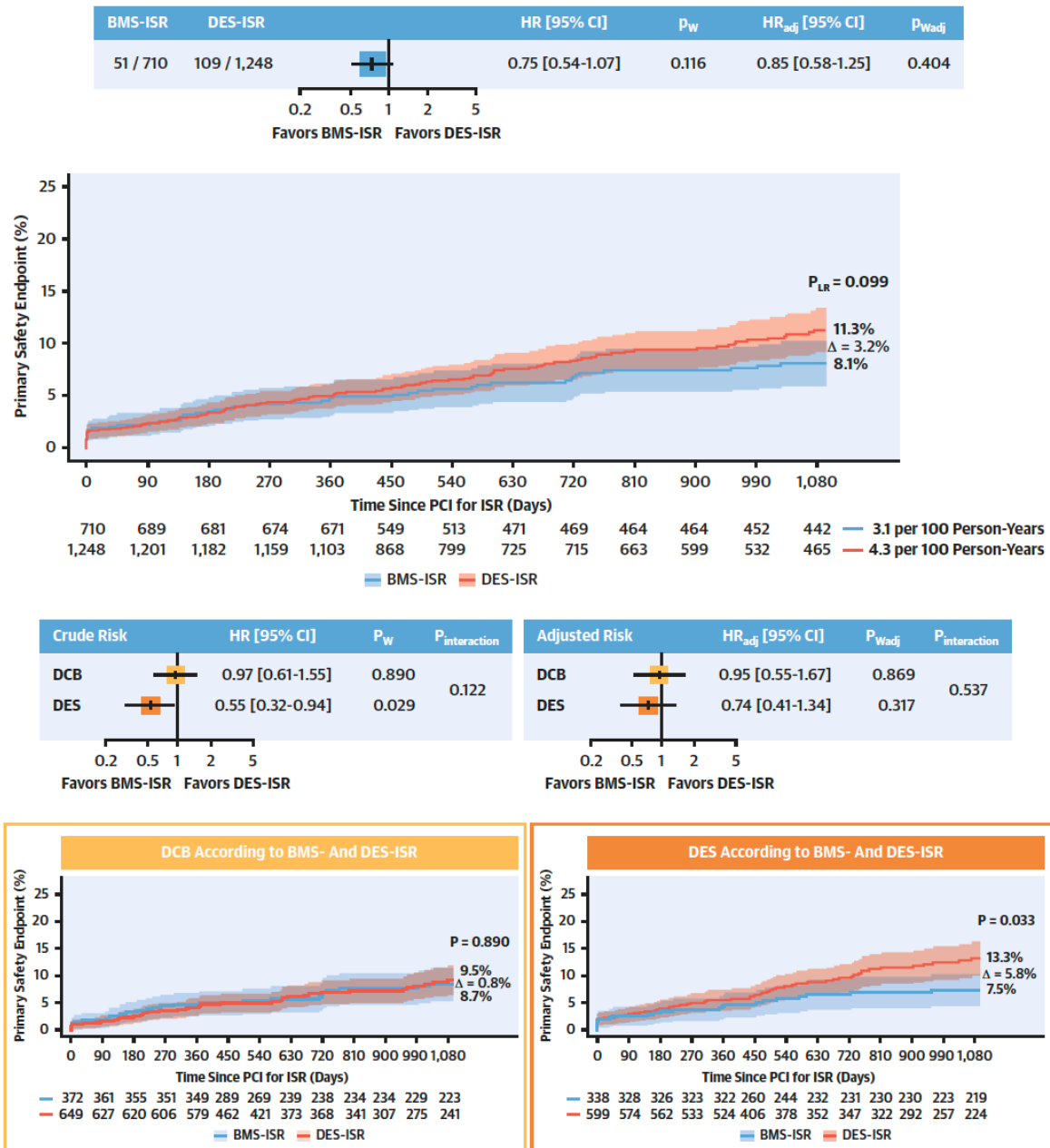
The cumulative incidence of all-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis at 3-year follow-up was not significantly different across

the 4 groups and was defined by the type of restenosed stent and allocated treatment ($p = 0.076$) (Figure 2, middle).

Two-stage sensitivity analysis showed consistent results, regardless of the model used (Figure 2, bottom). In the BMS-ISR group, the RIBS V, PEPCAD II, and TIS trials had higher relative weight, and no heterogeneity was detectable ($I^2 = 0\%$). In the DES-ISR group, the ISAR-DESIRE 3 and RIBS IV (Restenosis Intra-Stent of Drug-Eluting Stents: Paclitaxel-Eluting Balloon vs. Everolimus-Eluting Stent) trials had higher relative weight, and heterogeneity was low ($I^2 = 8.0\%$).

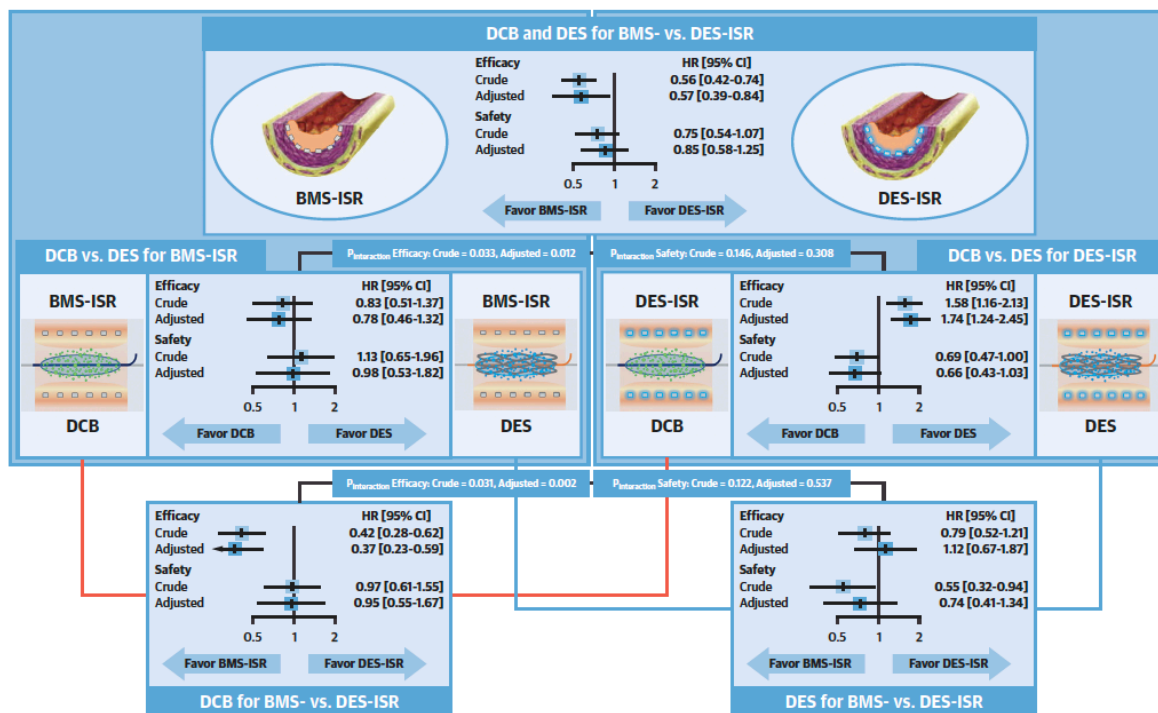
SECONDARY ENDPOINTS. The secondary endpoints at 3-year follow-up are displayed in Table 3. In BMS-ISR, no significant differences between DCB and DES for all the individual and composite secondary endpoints were observed. Results remained unchanged after multivariable adjustment (Table 4). Results by 2-stage analyses were consistent, and there was limited degree of heterogeneity across the endpoints (Supplemental Table 2). In DES-ISR, the difference in the risks of all-cause (HR: 0.61; 95% CI: 0.37 to 1.03) and cardiac death (HR: 0.46; 95% CI: 0.21 to 1.03) did not reach the formal threshold of significance. The risks of myocardial infarction (HR: 0.99; 95% CI: 0.58 to 1.70) and target lesion thrombosis (HR: 0.92; 95% CI: 0.30 to 2.86) were not significantly different between groups (Table 3). The risks of ischemia-driven TLR (HR: 1.67; 95% CI: 1.21 to 2.31) and target vessel revascularization (HR: 1.39; 95% CI: 1.05 to 1.84) were significantly lower after DES compared with DCB (Table 3). All the effects remained unchanged after multivariable adjustment (Table 4). Regardless of the model used, the 2-stage analyses produced consistent results with limited

FIGURE 4 BMS- Versus DES-ISR: Primary Safety Endpoint



(Top) Crude and multivariable-adjusted risk estimates between BMS- and DES-ISR are illustrated. (Middle) Distribution of the events over time by ISR type is illustrated by Kaplan-Meier analysis. Crude (left) and multivariable-adjusted (right) risk estimates for DCB (yellow squares) and DES (orange squares) according to BMS- versus DES-ISR are reported by forest plots. (Bottom) Distribution of the events over time for DCB (left) and DES (right) according to BMS- versus DES-ISR are illustrated by Kaplan-Meier analysis. Abbreviations as in Figure 1.

CENTRAL ILLUSTRATION Efficacy and Safety of Drug-Coated Balloon Angioplasty and Drug-Eluting Stent Implantation According to In-Stent Restenosis Type



Giacoppo, D. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(21):2664-78.

(Top, center) Primary efficacy and safety endpoints risk estimates between in-stent restenosis (ISR) types, regardless of the treatment used. (Middle) Primary efficacy and safety endpoints risk estimates between drug-coated balloon (DCB) angioplasty and drug-eluting stent (DES) implantation for the treatment of bare-metal stent (BMS)-ISR (left) and DES-ISR (right). The p values for treatment-by-subgroup interactions are reported. (Bottom) Device-specific risk estimates of primary efficacy and safety endpoints according to BMS- and DES-ISR. The p values for treatment-by-subgroup interactions are reported. BMS = bare-metal stent; CI = confidence interval; DCB = drug-coated balloon; DES = drug-eluting stent; HR = hazard ratio; ISR = in-stent restenosis; $P_{\text{interaction}}$ = p value of treatment-by-subgroup interaction test.

degree of heterogeneity across the endpoints (Supplemental Table 2).

BMS- VERSUS DES-ISR. Baseline characteristics between BMS- and DES-ISR groups are reported in Supplemental Table 3. Angiographic and procedural characteristics between BMS- and DES-ISR groups are reported in Supplemental Table 4.

At 3-year follow-up, the risk of TLR was significantly lower in patients who underwent PCI for BMS-ISR compared with those who underwent PCI for DES-ISR (9.7% vs. 17.0%; HR: 0.56; 95% CI: 0.42 to 0.74) (Figure 3, top; Table 5); after multivariable adjustment results did not change (HR_{adj}: 0.57; 95% CI: 0.39 to 0.84) (Figure 3, top; Table 5).

By comparing outcomes between BMS- and DES-ISR within patients assigned to one of the treatments, DCB was associated with a reduced risk of TLR

in BMS-ISR (HR: 0.42; 95% CI: 0.28 to 0.62) (Figure 3, left forest plot), whereas DES did not show significant risk variations between ISR types (HR: 0.79; 95% CI: 0.52 to 1.21) (Figure 3, left forest plot), with a significant treatment-by-subgroup interaction ($P_{\text{interaction}}$ = 0.031); results were consistent after multivariable adjustment (Figure 3, right forest plot).

The risk of all-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis did not significantly differ between BMS- and DES-ISR (HR: 0.75; 95% CI: 0.54 to 1.07) (Figure 4, top; Table 5), without changes after multivariable adjustment (HR_{adj}: 0.85; 95% CI: 0.58 to 1.25) (Figure 4, top; Table 5).

By comparing outcomes between BMS- and DES-ISR within patients assigned to one of the treatments, safety outcomes after DCB did not show an influence of the ISR type (Figure 4, left forest plot), without changes

after multivariable adjustment (Figure 4, right forest plot). At crude analysis, a reduced risk of all-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis (HR: 0.55; 95% CI: 0.32 to 0.94) was associated with BMS-ISR in patients receiving DES (Figure 4, left forest plot). However, the effect became largely neutral after multivariable adjustment (HR_{adj}: 0.74; 95% CI: 0.41 to 1.34) (Figure 4, right forest plot) and interaction was not significant ($p_{\text{interaction}} = 0.122$).

No significant differences in individual safety endpoints were observed between ISR types, with consistent results after multivariable adjustment (Table 5). The risks of ischemia-driven TLR and target vessel revascularization were lower in BMS-ISR than in DES-ISR, but after multivariable adjustment only the first result was confirmed (Table 5).

DISCUSSION

The results of this analysis from the DAEDALUS study can be summarized as follows (Central Illustration):

- At 3-year follow-up, efficacy between DCB angioplasty and repeat stenting with DES for the treatment of coronary ISR is quite similar when the restenosed stent was a BMS, whereas repeat stenting with DES implantation outperforms DCB angioplasty when the restenosed stent was a DES.
- At 3-year follow-up, there are no statistically significant differences in the risk of all-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis between DCB and DES, both in BMS- and DES-ISR, though a numerical excess of events was detected after repeat DES implantation for DES-ISR.
- DES-ISR is associated with higher rates of TLR and ischemia-driven TLR compared with BMS-ISR, whereas differences in safety endpoints between settings are not significant.
- DES performance is not significantly affected by the type of restenotic stent, whereas anti-restenotic efficacy of DCB angioplasty is higher in BMS-ISR.
- Safety of DCB angioplasty does not seem to be significantly different between BMS- and DES-ISR, whereas a potential signal of harm associated with repeat DES implantation for DES-ISR at crude analysis was not supported by significant treatment-by-subgroup interaction and the effect became largely neutral after multivariable adjustment.

To the best of our knowledge, no direct comparison between DCB and DES according to BMS- and DES-ISR from randomized clinical trials and observational studies is available. The few previous reports limited the analyses to the assessment of differential efficacy and safety for each device, either DCB or DES, between BMS- and DES-ISR (18,30,31).

The DAEDALUS study shows for the first time in a large number of patients that DCB angioplasty and repeat stenting with DES have similar long-term efficacy in the treatment of BMS-ISR. This result may provide a rationale for using the device that avoids an additional permanent metallic layer, with possible advantages in terms of reiteration of the mechanisms leading to recurrent ISR and more flexible application of future treatments.

On the other hand, in patients with DES-ISR, repeat DES implantation has superior antirestenotic efficacy compared with DCB angioplasty. Indeed, patients treated by DES showed a 37% risk decrease in 3-year TLR compared with those treated with DCB. These observations may provide a rationale for preference of repeat stenting with DES in this setting.

With respect to the primary safety endpoint, previous studies have not provided definite answers about the safety of DCB and DES for the treatment of BMS- and DES-ISR. Moreover, the absence of significant differences in randomized clinical trials needs to be viewed in the context of the limited individual sample size (16,20,30,31). The DAEDALUS study shows no statistically significant differences between DCB and DES in all-cause death, myocardial infarction, or target lesion thrombosis in both BMS- and DES-ISR settings. However, whereas in BMS-ISR the margin of nonsignificance was very large, in DES-ISR there was a borderline numerical increase after repeat DES implantation compared with DCB angioplasty. It was reassuring that there was not significant treatment-by-subgroup interaction, and no significant difference between DCB and DES emerged after multivariable adjustment. Although the explanation for such effect requires further analyses and might be function of statistical power, it might also simply reflect an effect of chance.

Histopathology and endovascular imaging data have indicated differences in restenotic tissue characteristics between BMS- and DES-ISR (32-34). However, the clinical implications of the restenotic stent type on long-term outcomes after repeat PCI are less clear and underexplored (7).

The DAEDALUS study shows that treatment of DES-ISR is more challenging than treatment of BMS-ISR, due to higher rates of repeat revascularization. The 7.3% absolute difference in the 3-year incidence of TLR between BMS- and DES-ISR, regardless of the treatment by DCB or DES, highlights the magnitude of the effect.

However, the treatment-related influence might have had a role. Indeed, in our analysis, the risk of long-term TLR after DCB angioplasty was lower in BMS- than DES-ISR, whereas it did not significantly

differ between BMS- and DES-ISR after repeat stenting with DES. Our findings on the relative performance of DCB angioplasty according to the type of restenotic stent are consistent with previous reports. In an early, small, randomized trial comparing DCB with conventional balloon for the treatment of ISR, late lumen loss (0.05 ± 0.28 mm vs. 0.18 ± 0.38 mm; $p = 0.03$) and recurrent ISR (1.1% vs. 9.1%; $p = 0.04$) after DCB were lower in BMS-ISR than in DES-ISR setting (35). Later, a single-arm, observational study showed that 2-year TLR incidence after DCB angioplasty was lower in BMS- than DES-ISR (8.7% vs. 24.2%; $p = 0.003$) (22). Recently, a single-arm analysis from the RIBS IV and RIBS V trials confirmed higher rates of target vessel revascularization after DCB for DES-ISR compared with BMS-ISR (31). Conversely, previous findings about the relative performance of repeat stenting with DES according to the type of restenotic stent were mixed. Results from an all-comers observational post-marketing study of patients with ISR treated with DES have shown similar efficacy and safety between BMS- and DES-ISR (5). Steinberg et al. (20) matched 2 small groups of patients undergoing DES implantation, respectively, for BMS- and DES-ISR, and at 1-year follow-up, they observed lower rates of target vessel revascularization in the BMS-ISR group compared with DES-ISR group (10.3% vs. 22.2%; $p = 0.01$). In a pooled analysis from the ISAR-DESIRE (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stent In-Stent Restenosis) and ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stent In-Stent Restenosis 2) trials, results were contrasting within the DES category, with lower antirestenotic efficacy of sirolimus-DES implantation for sirolimus-DES-ISR compared with BMS-ISR and similar performance of paclitaxel-DES implantation between sirolimus-DES- and BMS-ISR settings (21). More recently, a single-arm analysis from the RIBS IV and RIBS V trials showed that the rate of target vessel revascularization after DES implantation for DES-ISR was higher compared with DES implantation for BMS-ISR (30).

In terms of explanation for these observations, it is known that exaggerated neointimal hyperplasia is among the major factors leading to ISR and the higher efficacy of DES over BMS for de novo coronary artery disease is primarily related to the mitigation of this phenomenon by elution of an antiproliferative medication (36,37). Accordingly, it might be reasonable to suppose that a substantial proportion of BMS-ISR lesions are still susceptible to the drug delivered by DCB angioplasty or DES implantation, whereas many DES-ISR lesions may be considered as an

expression of the individual resistance to the anti-proliferative therapy. These considerations fit with the observation in our study of similar incidences of TLR between DCB and DES in BMS-ISR, despite the differences in mechanical properties between devices. According to our findings, however, although in DES-ISR a drug-delivery-based approach might have lower efficacy in preventing recurrent stenosis, vessel scaffolding provided by repeat stenting with DES, compared with DCB angioplasty, might overcome this limitation in many patients, at least for the first years.

Finally, emerging evidence supports the role of neoatherosclerosis as a key component in the development of ISR (34,38). Differences between DCB angioplasty and DES implantation for the treatment of ISR may be also adduced to specific histopathologic and timing characteristics of neoatherosclerosis in the BMS- and DES-ISR subsets (34,38).

STUDY LIMITATIONS. The present study shares some of the limitations of the original trials, though the improvement of consistency across trials for several variables, the use of additional unpublished data that were available in the original databases, and the extension of the follow-up when possible significantly reduced the amount of heterogeneity (19). Specific additional limitations are as follows. First, although all trials were randomized, there were differences in the design with respect to BMS- or DES-ISR. Indeed, some trials included exclusively BMS- or DES-ISR, whereas others allowed both ISR types without balanced stratification. Notwithstanding, in the pooled dataset, only limited signs of imbalance in baseline characteristics were detected within the BMS- and DES-ISR subgroups according to DCB angioplasty or repeat stenting with DES. Second, in the analysis comparing BMS- with DES-ISR, regardless of the treatment used, restenotic lesion morphology significantly differed in line with well-known observations from previous studies (e.g., BMS-ISR more frequently was diffuse and DES-ISR more frequently was focal) (7). However, after multivariable adjustment including ISR angiographic pattern and lesion length, results overall did not change. Third, the heterogeneous assessment of dual antiplatelet and statin therapies status at very long-term follow-up across trials did not permit us to adjust the results also for these variables. Finally, it is known that multiple baseline clinical conditions can influence outcomes after PCI, especially in the challenging subset of ISR (7). However, the impact of this aspect on the results of our study is deemed to be low because after nonparsimonious multivariable adjustment results remained consistent.

CONCLUSIONS

In patients with BMS-ISR, DCB angioplasty and repeat stenting with DES are similarly effective and safe at long-term follow-up. In patients with DES-ISR, repeat DES implantation is significantly more effective and apparently similarly safe compared with DCB angioplasty at long-term follow-up. Overall, compared with BMS-ISR, DES-ISR is associated with higher rates of target lesion revascularization.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dr. Daniele Giacoppo, Deutsches Herzzentrum München, Lazarettstrasse 36, Munich, Bayern 80636, Germany. E-mail: giacoppo@dhm.mhn.de. Twitter: [@danielegiacoppo](https://twitter.com/danielegiacoppo).

PERSPECTIVES

COMPETENCY IN PATIENT CARE AND PROCEDURAL

SKILLS: In patients with in-stent restenosis (ISR) of a bare-metal coronary stent, drug-coated balloon (DCB) angioplasty and drug-eluting stent (DES) implantation are associated with similar long-term efficacy and safety, whereas in patients with ISR of a coronary DES repeat DES implantation is more efficacious than DCB angioplasty and similarly safe.

TRANSLATIONAL OUTLOOK: Further investigation is needed to define clinical and angiographic subsets leading to greater or lesser efficacy between these alternative strategies of repeat coronary revascularization.

REFERENCES

- Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J* 2015;36:3320-31.
- Pilgrim T, Piccolo R, Heg D, et al. Ultrathin-strut, biodegradable-polymer, sirolimus-eluting stents versus thin-strut, durable-polymer, everolimus-eluting stents for percutaneous coronary revascularisation: 5-year outcomes of the BIOSCIENCE randomised trial. *Lancet* 2018;392:737-46.
- Kufner S, Joner M, Thannheimer A, et al., for the ISAR-TEST 4 Investigators. Ten-year clinical outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2019;139:325-33.
- Cassese S, Byrne RA, Schulz S, et al. Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. *Eur Heart J* 2015;36:94-9.
- Richardt G, Leschke M, Abdel-Wahab M, et al., for the RESOLUTE International Investigators. Clinical outcomes of the Resolute zotarolimus-eluting stent in patients with in-stent restenosis: 2-year results from a pooled analysis. *J Am Coll Cardiol Interv* 2013;6:905-13.
- Buchanan KD, Torguson R, Rogers T, et al. In-stent restenosis of drug-eluting stents compared with a matched group of patients with de novo coronary artery stenosis. *Am J Cardiol* 2018;121:1512-8.
- Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2659-73.
- Giacoppo D, Gargiulo G, Aruta P, Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D. Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients. *BMJ* 2015;351:h5392.
- Unverdorben M, Valbricht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009;119:2986-94.
- Byrne RA, Neumann FJ, Mehili J, et al., for the ISAR-DESIRE 3 Investigators. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;381:461-7.
- Xu B, Gao R, Wang J, et al., for the PEPCAD China ISR Trial Investigators. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014;7:204-11.
- Alfonso F, Perez-Vizcaino MJ, Cardenas A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V clinical trial (Restenosis Intra-Stent of Bare Metal Stents: Paclitaxel-Eluting Balloon vs. Everolimus-Eluting stent). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1378-86.
- Adriaenssens T, Dens J, Ughi G, et al. Optical coherence tomography study of healing characteristics of paclitaxel-eluting balloons vs. everolimus-eluting stents for in-stent restenosis: the SEDUCE randomised clinical trial. *EuroIntervention* 2014;10:439-48.
- Alfonso F, Perez-Vizcaino MJ, Cardenas A, et al., for the RIBS IV Study Investigators (under the auspices of the Interventional Cardiology Working Group of Spanish Society of Cardiology). A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents: the RIBS IV randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:23-33.
- Pleva L, Kukla P, Kusnierova P, Zapletalova J, Hlinomaz O. Comparison of the efficacy of paclitaxel-eluting balloon catheters and everolimus-eluting stents in the treatment of coronary in-stent restenosis: the treatment of in-stent restenosis study. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003316.
- Baan J Jr., Claessen BE, Dijk KB, et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent for the treatment of any in-stent restenosis: the DARE trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2018;11:275-83.
- Wong YTA, Kang DY, Lee JB, et al. Comparison of drug-eluting stents and drug-coated balloon for the treatment of drug-eluting coronary stent restenosis: a randomized RESTORE trial. *Am Heart J* 2018;197:35-42.
- Jensen CJ, Richardt G, Tolg R, et al. Angiographic and clinical performance of a paclitaxel-coated balloon compared to a second-generation sirolimus-eluting stent in patients with in-stent restenosis: the BIOLUX randomised controlled trial. *EuroIntervention* 2018;14:1096-103.
- Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. drug-eluting stenting for the treatment of coronary in-stent restenosis: a comprehensive, collaborative, individual patient data meta-analysis of 10 randomized clinical trials (DAEDALUS study). *Eur Heart J* 2019 Sep 11 [E-pub ahead of print].
- Steinberg DH, Gaglia MA Jr., Pinto Slottow TL, et al. Outcome differences with the use of drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis of bare-metal stents versus drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009;103:491-5.
- Byrne RA, Cassese S, Windisch T, et al. Differential relative efficacy between drug-eluting stents in patients with bare metal and drug-eluting stent restenosis: evidence in support of drug resistance: insights from the ISAR-DESIRE and ISAR-DESIRE 2 trials. *EuroIntervention* 2013;9:797-802.
- Habara S, Kadota K, Shimada T, et al. Late restenosis after paclitaxel-coated balloon angioplasty occurs in patients with drug-eluting stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:14-22.
- Stewart LA, Clarke M, Rovers M, et al., for the PRISMA-IPD Development Group. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-

Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD statement. *JAMA* 2015;313:1657-65.

24. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al., for the Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-51.

25. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. New York, NY: Springer, 2000.

26. Bender A, Groll A, Scheipl F. A generalized additive model approach to time-to-event analysis. *Stat Model* 2018;18:299-321.

27. van Buuren S. *Flexible Imputation of Missing Data*. New York, NY: Chapman and Hall/CRC, 2012.

28. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2009.

29. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.

30. Alfonso F, Perez-Vizcaino MJ, Garcia Del Blanco B, et al., for the Interventional Cardiology Working Group of the Spanish Society of Cardiology. Everolimus-eluting stents in patients with

bare-metal and drug-eluting in-stent restenosis: results from a patient-level pooled analysis of the RIBS IV and V Trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003479.

31. Alfonso F, Perez-Vizcaino MJ, Garcia Del Blanco B, et al., for the Spanish Society of Cardiology. Usefulness of drug-eluting balloons for bare-metal and drug-eluting in-stent restenosis (from the RIBS IV and V randomized trials). *Am J Cardiol* 2017;119:983-90.

32. Nakano M, Otsuka F, Yahagi K, et al. Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics. *Eur Heart J* 2013;34:3304-13.

33. Song L, Mintz GS, Yin D, et al. Neoatherosclerosis assessed with optical coherence tomography in restenotic bare metal and first- and second-generation drug-eluting stents. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1115-24.

34. Park SJ, Kang SJ, Virmani R, Nakano M, Ueda Y. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2051-7.

35. Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, et al. A multicenter randomized comparison of

paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J* 2013;166:527-33.

36. Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2013;368:254-65.

37. Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation* 2005;111:2257-73.

38. Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *Eur Heart J* 2015;36:2147-59.

KEY WORDS drug-coated balloon, drug-eluting stent, individual patient data, in-stent restenosis, percutaneous coronary intervention, randomized clinical trial, restenosis

APPENDIX For supplemental figures, tables, search methods, and a list of the trials included in DAEDALUS study, please see the online version of this paper.

10.9 DISPOSITIVO REABSORBIBLE DE MAGNESIO VERSUS STENT FARMACOACTIVO DE SIROLIMUS EN PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST.

Circulation

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Magnesium-Based Resorbable Scaffold Versus Permanent Metallic Sirolimus-Eluting Stent in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction The MAGSTEMI Randomized Clinical Trial

Editorial, see p 1917

BACKGROUND: The use of poly-L-lactide acid-based bioresorbable scaffolds is limited in daily clinical practice because of safety concerns and lack of physiological benefit. Magnesium-based bioresorbable scaffold (MgBRS) presents a short resorption period (<1 year) and have the potential of being thromboresistant and exhibiting early restoration of vasomotor function. To date, however, no randomized clinical trial has investigated the performance of MgBRS. Therefore, this study aimed to compare the in-stent/scaffold vasomotion between MgBRS and permanent metallic sirolimus-eluting stent (SES) at 12-month follow-up in ST-segment-elevation myocardial infarction patients.

METHODS: This investigator-driven, multicenter, randomized, single-blind, controlled trial randomized ST-segment-elevation myocardial infarction patients 1:1 to SES or MgBRS at 11 academic centers. The primary end point was the rate of increase ($\geq 3\%$) after nitroglycerin in mean lumen diameter of the in-stent/scaffold segment at 12 months with superiority of MgBRS over SES in the as-treated population. The main secondary end points included angiographic parameters of restenosis, device-oriented composite end point, their individual components, and device thrombosis rate. Besides, endothelial-dependent vasomotor response to acetylcholine (ie, endothelial function) was also assessed in a subgroup of patients (n=69).

RESULTS: Between June 2017 and June 2018, 150 ST-segment-elevation myocardial infarction patients were randomized (MgBRS, n=74; SES, n=76). At 1 year, the primary end point was significantly higher in the MgBRS arm (56.5% versus 33.8%; $P=0.010$). Conversely, late lumen loss was significantly lower in the SES group (in-segment: 0.39 ± 0.49 mm versus 0.02 ± 0.27 mm, $P<0.001$; in-device: 0.61 ± 0.55 mm versus 0.06 ± 0.21 mm; $P<0.001$). The device-oriented composite end point was higher in the MgBRS arm driven by an increase in ischemia-driven target lesion revascularization rate (12[16.2%] versus 4[5.2%], $P=0.030$). Definite thrombosis rate was similar between groups (1[1.4%] in the MgBRS arm versus 2[2.6%] in the SES group; $P=1.0$). Endothelial function assessment at device segment evidenced a more pronounced vasoconstrictive response to maximal dose of acetylcholine in the MgBRS arm ($-8.3\pm 3.5\%$ versus $-2.4\pm 1.3\%$ in the SES group, $P=0.003$).

CONCLUSIONS: When compared to SES, MgBRS demonstrated a higher capacity of vasomotor response to pharmacological agents (either endothelium-independent or endothelium-dependent) at 1 year. However, MgBRS was associated with a lower angiographic efficacy, a higher rate of target lesion revascularization, without thrombotic safety concerns.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT03234348.

Manel Sabaté, MD, PhD
Fernando Alfonso, MD
Angel Cequier, MD
Sebastián Román, MD
Pascual Bordes, MD
Antonio Serra, MD
Andrés Iñiguez, MD
Pablo Salinas, MD
Bruno García del Blanco, MD

Javier Goicolea, MD
Rosana Hernández-Antolín, MD
Javier Cuesta, MD
Joan Antoni Gómez-Hospital, MD
Luis Ortega-Paz, MD
Josep Gomez-Lara, MD
Salvatore Brugaletta, MD

Key Words: STEMI ■ stents, drug-eluting ■ tissue scaffolds ■ vascular endothelium-dependent relaxation

Sources of Funding, see page 1915

© 2019 American Heart Association, Inc.

<https://www.ahajournals.org/journal/circ>

Clinical Perspective

What Is New?

- Our study is the first report of a randomized comparison between magnesium-based bioresorbable scaffold and sirolimus-eluting stent in the clinical setting of ST-segment-elevation myocardial infarction with 1 year clinical and angiographic follow-up.
- At 1 year, in-device vasomotion was significantly more intense in the magnesium-based bioresorbable scaffold group than in the sirolimus-eluting stent group, including both vasodilation in response to nitroglycerin and vasoconstriction in response to acetylcholine.
- Late lumen loss and restenosis rates were significantly higher in the magnesium-based bioresorbable scaffold group.

What Are the Clinical Implications?

- This study demonstrates for the first time in a randomized trial a return of vasomotion after device resorption by the use of bioresorbable scaffold technology in comparison to a permanent drug-eluting stent.
- While vasodilation after nitroglycerin injection (endothelium-independent vasomotion) is restored in magnesium-based bioresorbable scaffold segments, endothelial dysfunction persists at 1 year in infarct-related coronary vessels.

The use of bioresorbable scaffolds (BRS) in patients with coronary artery disease is currently limited in daily clinical practice due to safety concerns. Results of randomized clinical trials of poly-L-lactide acid (PLLA)-based BRS (Absorb) evidenced a lack of physiological benefit and an increased rate of device failure (scaffold thrombosis, myocardial infarction, and target lesion revascularization) as compared to drug-eluting stents.¹⁻³ Device-related factors (eg, strut thickness, inflammatory reaction during resorption process, scaffold dismantling) and the implantation technique have been associated with the occurrence of scaffold thrombosis.⁴ On the basis of those data, the Absorb BRS was removed from the market in 2017. Ultimately, the 2018 European Society of Cardiology guidelines on myocardial revascularization do not recommend any BRS for clinical use outside of clinical studies.⁵

In general, BRS has exhibited lower radial force, thicker and wider struts, higher crossing profile and limited expansion diameter as compared to current-generation drug-eluting stents. For those reasons, a more refined lesion preparation and implantation technique has been advocated to avoid device-related complications.⁴ Taking these technical parameters

into consideration, selection of the type of lesion to be treated by BRS appears to be crucial. Those lesions that cannot be fully prepared in order to ensure complete expansion of the BRS (eg, heavily calcified lesions) should be avoided. In this regard, ST-segment-elevation myocardial infarction (STEMI) lesions requiring primary percutaneous coronary intervention have the potential of being soft yet thrombogenic in nature and occur in younger patients with less extensive coronary artery disease (compared with those with stable coronary artery disease).⁶ Initial randomized evidence of PLLA-based BRS in STEMI did not show safety concerns at early and long-term follow-up.⁷⁻⁹ For these reasons, BRS seems an appealing technology for the treatment of STEMI patients, in which the recovery of the coronary artery vasomotion may be related to improvements in clinical outcomes.¹⁰

Metallic resorbable scaffolds are under development. Evidence for magnesium (Mg)-based BRS is still limited to registry data¹¹ although initial results are reassuring concerning thrombotic hazards. As opposed to the delayed resorption process for PLLA-based BRS in humans (up to 3 to 5 years) that of MgBRS is much faster (up to 1 year).¹² Whether this feature confers any physiological effect in terms of restoration of vasomotion of the treated coronary vessel remains to be elucidated. To this aim, we conducted a trial to evaluate the performance of MgBRS versus the permanent metallic sirolimus-eluting stent (SES) in the context of STEMI (URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT03234348).¹³

METHODS

Study Design and Oversight

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. MAGSTEMI (Magnesium-Based Bioresorbable Scaffold and Vasomotor Function in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) is a multicenter, prospective, randomized, 2-arm, single-blind, controlled clinical trial. The design of the trial has been previously reported.¹³ This investigator-initiated trial is supported by the Spanish Heart Foundation. Investigators affiliated with the Hospital Clinic, August Pi I Sunyer Biomedical Research Institute, and University of Barcelona designed the study, which was approved by the institutional review board of all the participating centers. An independent data and safety monitoring board reviewed cumulative safety data to safeguard the well-being of the participants. The Clinical Event Committee reviewed, adjudicated and classified all adverse events. The Clinical Event Committee members were blinded to the patients' treatment allocation and trial results (Table 1 in the online-only Data Supplement). The study was conducted in compliance with the protocol, the Declaration of Helsinki, BS EN ISO 14155 Part 1 and Part 2, and applicable local requirements. The study was approved by the institutional review committee of each participating center.

Study Population

We enrolled patients with STEMI who were undergoing primary percutaneous coronary intervention and had 1 target lesion that was considered to be suitable for either MgBRS or SES implantation. All inclusion and exclusion criteria were previously reported.¹³ Key exclusion criteria were STEMI secondary to stent/scaffold thrombosis, target lesions with a reference vessel diameter of <2.75 mm or >3.75 mm (as estimated visually), and tortuous or calcified vessels that in the opinion of the investigators would result in suboptimal MgBRS implantation. All the patients provided written informed consent. Staged informed consent (oral followed by written consent) was allowed given the urgency of the procedures.¹³

Randomization and Masking

Randomization was performed after successful lesion preparation by either manual thrombectomy or predilatation, with opening of the vessel, thrombolysis in myocardial infarction ≥ 2 and residual stenosis <20%. Patients were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to receive either MgBRS (Magmaris, Biotronik AG, Bülack, Switzerland) or SES (Orsiro, Biotronik AG, Bülack, Switzerland). Both stents have the same antiproliferative drug, polymer, passive coating and drug elution kinetics. Whereas the strut thickness of the Orsiro® is 60 to 80 μm , the one of the Magmaris is 150 μm . The allocation schedule was based on computer-generated random numbers. The randomization was in blocks of 4 or 6 patients (randomly), stratified by center. Patients, but not operators or investigators, were unaware of study-group assignments. All investigators were required to have implanted at least 3 MgBRS in STEMI patients before being allowed to include patients in the trial. SES implantation technique was left to the discretion of the operator. However, a dedicated implantation technique according to the guidelines provided in the BVS-STEMI STRATEGY study (Use of BVS in ST-segment Elevation Myocardial Infarction [STEMI]: the BVS STEMI STRATEGY-IT Prospective Registry [STRATEGY-IT]) was implemented for MgBRS.^{13,14} In particular, predilatation was mandatory when residual stenosis was >30% and full expansion of the predilatation balloon was required to allow Mg-BRS implantation. Postdilatation was also mandatory in all patients randomized to Mg-BRS stent, by using a noncompliant balloon of up to 0.5 mm more in diameter than the scaffold implanted.¹³ Periprocedural anticoagulation and the use of glycoprotein IIb/IIIa were left to the discretion of the operator. Dual antiplatelet therapy, preferably ticagrelor (90 mg bid) or prasugrel (10 mg/day) was prescribed in both study groups for 1 year with aspirin (100 mg/day).

Follow-Up

Patients will be followed up to 5 years after the index procedure. The follow-up includes clinical visits or telephone contacts regarding cardiovascular drug use, hospitalizations, invasive or noninvasive diagnostic tests, and clinical events at 30 days, 6 months, 12 months, and annually up to 5 years. Twelve-month angiographic follow-up was scheduled for the primary end point of the study and those results are reported here. Vasodilator drugs were withdrawn in all the patients at least 24 hours before the angiographic follow-up. Intra-arterial vasodilators were not administered through vascular sheath before the functional assessment.

Study End Points

The primary end point of the study was in-stent/in-scaffold vasodilatory response $\geq 3\%$ (delta in mean lumen diameter) after intracoronary nitroglycerin injection at 12-month angiographic follow-up with superiority of MgBRS over SES in the as-treated population. We used the threshold of 3% to define a significant vasomotion response, which represents the quantitative coronary angiography (QCA) variability, beyond which a change in lumen diameter may be relevant.^{1,13,15} All quantitative measurements were performed by the same analyst (JGL-Barcicore, Cardiac Imaging Corelab, Barcelona, Spain). Intraobserver variability has been assessed by a reanalysis of the quantitative coronary angiography of series of 74 studies. Intraobserver differences (mean \pm 2 SD) in mean luminal diameter were 0.01 ± 0.08 mm which corresponds to a percentage of the differences of $0.4\pm 3.2\%$. The intraclass correlation coefficient for repeated measures was 0.98. At 12-month angiographic follow-up, evaluation of the primary end point was performed in the 2 orthogonal projections that best showed the artery of interest, without overlapping of side branches and with less foreshortening. Mean luminal diameter was determined before and after an intracoronary bolus injection of nitroglycerine (200 μg) was administered through the guiding catheter. Mean luminal diameter was averaged for 2 projections, and the percentage of change relative to baseline was noted.¹³ Secondary end points were device success, procedure success, device-oriented and patient-oriented composite end points, and their individual components, and stent/scaffold thrombosis according to Academic Research Consortium definition.¹⁶ Other QCA-derived angiographic parameters were also evaluated: binary restenosis, late lumen loss, and minimal luminal diameter. Definitions of the end points have been previously reported.¹³ Revascularization was considered ischemia-driven if associated with any of the following: noninvasive positive functional ischemia study (eg, exercise testing or equivalent tests) or invasive positive functional ischemia study (eg, fractional flow reserve or coronary flow reserve); ischemic symptoms and an angiographic minimal lumen diameter stenosis $\geq 50\%$ by on-line QCA; or, diameter stenosis $\geq 70\%$ by on-line QCA without either ischemic symptoms or a positive functional study. All clinical end points were analyzed by the "intention to treat" principle and also "as actually treated."

Endothelium-Dependent Vasomotion Substudy

In a subgroup of patients ($n=69$), the endothelium-dependent vasomotor response of the target segment was assessed by the intracoronary infusion of incremental doses of acetylcholine during the 12-month angiographic follow-up.¹⁵ Changes in mean luminal diameter of the proximal, in-device, and distal segments from baseline to maximum doses of acetylcholine were compared between groups. This substudy was approved by the institutional review board of the centers involved and patients included in this substudy signed a dedicated informed consent.

Sample Size Calculation and Statistical Analysis

We calculated a sample size of 148 patients based on a 2-sided type I error rate $\alpha=0.05$, randomization ratio 1:1, and a statistical power of at least 90% to detect in-stent/scaffold vasodilatory

response $\geq 3\%$ in $\sim 15\%$ in the SES group and 40% in the MgBRS group. Data available from the 12-month follow-up of the BIOSOLVE-II study (Safety and Clinical Performance of the Drug Eluting Absorbable Metal Scaffold [DREAMS 2nd Generation] in the Treatment of Subjects With de Novo Lesions in Native Coronary Arteries: BIOSOLVE-II)¹⁷ were used to estimate this rate in the MgBRS arm. The sample size considered 20% missing/unanalyzable angiography and losses to follow-up. Statistical testing of the primary end point was performed with χ^2 testing for the difference between the 2 rates. Analyses of other study end points are descriptive in nature, using point estimates and their respective 2-sided 95% CIs. Categorical variables are presented as absolute and relative frequency and continuous variables as means and standard deviation (or medians and interquartile ranges whenever appropriate). Angiographic and acetylcholine outcomes were analyzed with generalized linear regression models (continuous variables) or logistic regression models (categorical variables).

Clinical variables at 12 months were presented as incidence (95% CI) and compared with the χ^2 or Fisher exact test. For time-to-event variables, survival curves were constructed using Kaplan-Meier estimates, and log-rank test results and hazard ratios (95% CIs) using the Cox regression model are displayed. A two-tailed P value <0.05 was considered as significant. The SAS v9.4 software was used for all analyses.

RESULTS

Patients and Procedures

Between June 13, 2017, and June 19, 2018, a total of 150 patients were enrolled and randomized at 11 primary percutaneous coronary intervention centers in Spain (Table II in the online-only Data Supplement). We randomly assigned 74 patients to receive an MgBRS and 76 patients to receive an SES. During this period, 3293 patients underwent primary percutaneous coronary intervention in the recruiting centers (Figure I in the online-only Data Supplement). The baseline characteristics of the 2 study groups were clinically comparable except for a higher rate of hypercholesterolemia in the MgBRS group (Table 1). Procedural characteristics were also comparable, except for a higher rate of postdilatation in the MgBRS group (88.6% versus 24.7% in the SES arm; $P=0.001$; Table 2) that reflected the adherence to the predefined MgBRS implantation technique.¹³ This technique was used in all lesions treated with MgBRS except 9 (88.6%). In 1 of them, an MgBRS could not be finally implanted (device failure), and in the rest final postdilatation was not performed at the discretion of the physician. Staged procedures were performed in 16.7% of patients at a mean of 6.8 days from the index procedures with no differences between groups.

Angiographic Outcomes

Twelve-month angiographic follow-up was performed in 134 patients (Figure I in the online-only Data Supplement). Vascular response to nitroglycerin could be assessed in 130 patients (87%; 62 patients in the MgBRS

Table 1. Baseline and Clinical Characteristics

	SES (N=76)	MgBRS (N=74)	P Value*
Demographic data			
Age, y	59.2 (10.3)	58.8 (10.6)	0.857
Male sex	71 (93.4)	63 (85.1)	0.100
Coronary risk factors			
Current smoker	43 (56.6)	41 (55.4)	0.741
Diabetes mellitus	14 (18.4)	10 (13.5)	0.412
Insulin dependent	2 (2.6)	2 (2.7)	0.786
Hypertension	32 (42.1)	33 (44.6)	0.758
Hypercholesterolemia	37 (48.7)	50 (67.6)	0.019
Family history of coronary artery disease	9 (11.8)	12 (16.2)	0.440
Medical history			
Previous myocardial infarction	3 (3.9)	5 (6.8)	0.444
Previous percutaneous coronary intervention	2 (2.6)	3 (4.1)	0.679
Chronic obstructive pulmonary disease	6 (7.9)	2 (2.7)	0.157
Cardiac arrest at presentation	2 (2.6)	1 (1.4)	1.000

Values are n (%) or mean (SD). MgBRS indicates magnesium-based bioresorbable scaffold; and SES, permanent-metallic sirolimus-eluting stent.

* χ^2 test or Student t test, as applicable.

and 68 in the SES group). Reasons for not assessing the vascular response to nitroglycerin included technical factors (not matched projections, absence of baseline projection without nitroglycerin) in 3 patients and previous target lesion revascularization with new stent implanted at the target site in 1 patient. Clinical and procedural characteristics of patients with ($n=130$) or without ($n=20$) vasomotor function were similar without any clinically meaningful differences (data not shown). Percentage of patients with a rate of in-device vasodilation to nitroglycerin $>3\%$ was significantly higher in the MgBRS arm (56.5% in the MgBRS versus 33.8% in the SES group; $P=0.010$). In-device change in mean luminal diameter after nitroglycerin injection was significantly higher in the MgBRS group ($5.39\pm 6.52\%$ versus $2.16\pm 2.66\%$ in the SES group; $P<0.001$). Mean changes of mean luminal diameter after nitroglycerin injection between groups are depicted in Figure 1 and presented in Table 3.

QCA parameters are presented in Table 4. At the index procedure, the in-stent acute gain was significantly lower in the MgBRS group. At 12 months, mean minimal luminal diameter was smaller and the mean percentage diameter stenosis was significantly higher in the MgBRS group. Similarly, binary restenosis and in-device and in-segment late luminal loss were also significantly higher in the MgBRS arm. Cumulative frequency distribution curves of in-stent and in-segment late lumen loss, and minimal luminal diameter are presented in Figure 2 and Figure II in the online-only Data Supplement.

Table 2. Procedural Characteristics

	SES (N=76)	MgBRS (N=74)	P Value*
Preprocedure specifications			
Killip class, n (%)			0.518
Class 1	74 (97.4)	69 (94.5)	
Class 2	2 (2.6)	3 (4.1)	
Class 3	0 (0.0)	1 (1.4)	
Chest pain to 1st medical contact (min), median (IQR)	80 (30, 175)	65 (35, 123)	0.448
1st medical contact to wire crossed lesion (min), median (IQR)	94 (75, 120)	94 (66, 133)	0.876
Chest pain to wire crossed lesion (min), median (IQR)	206 (128, 290)	165 (120, 279)	0.384
Location of myocardial infarction, n (%)			0.400
Anterior, anterolateral	34 (44.7)	31 (41.9)	
Inferior, inferoposterior	38 (50.0)	32 (43.2)	
Lateral	2 (2.6)	3 (4.0)	
Other	2 (2.6)	8 (10.8)	
Culprit artery, n (%)			0.834
Left anterior descending	36 (47.4)	36 (48.6)	
Right coronary	29 (38.1)	22 (29.7)	
Circumflex	11 (14.5)	16 (21.6)	
Vascular access site, n (%)			0.493
Radial	76 (100.0)	73 (98.6)	
Femoral	0 (0.0)	1 (1.4)	
Periprocedural medication, n (%)			
Aspirin	74 (97.4)	72 (97.3)	1.000
Heparin	74 (97.4)	69 (93.2)	0.231
Anti platelet therapy			0.487
Prasugrel	16 (21.1)	10 (13.5)	
Ticagrelor	35 (46.1)	37 (50.0)	
Clopidogrel	25 (32.9)	26 (35.1)	
None	0 (0.0)	1 (1.4)	
Bivalirudin	0 (0.0)	1 (1.4)	0.493
Glycoprotein IIb/IIIa antagonists	15 (19.7)	14 (18.9)	0.899
Number of lesions per patient, mean (SD)	1.07 (0.3)	1.07 (0.4)	0.512
Pre-percutaneous coronary intervention TIMI flow, n (%)			0.282
Flow 0	56 (69.1)	50 (63.3)	
Flow 1	6 (7.4)	5 (6.3)	
Flow 2	4 (4.9)	11 (13.9)	
Flow 3	15 (18.5)	13 (16.5)	
Guiding catheter size, n (%)			1.000
5 Fr.	3 (3.7)	2 (2.5)	
6 Fr.	78 (96.3)	77 (97.5)	
Lesion preparation			
Thrombectomy attempted	55 (67.9)	47 (59.5)	0.268
Retrieval of visible thrombus	30 (37.0)	30 (38.0)	1.000
Predilation, n (%)	70 (86.4)	72 (91.1)	0.344
Maximum pressure (atmospheres), mean (SD)	14.3 (2.3)	15.2 (2.7)	0.169

(Continued)

Table 2. Continued

	SES (N=76)	MgBRS (N=74)	P Value*
Balloon length (mm), mean (SD)	13.2 (3.6)	13.0 (3.7)	0.752
Balloon diameter (mm), mean (SD)	2.6 (0.5)	2.7 (0.5)	0.386
Type of balloon, n (%)			0.767
Compliant	47 (68.1)	50 (70.4)	
Noncompliant	22 (31.9)	21 (29.6)	
Stent implantation			
Number of stents per lesion, mean (SD)	1.09 (0.3)	1.05 (0.3)	0.400
Stent length (mm), mean (SD)	20.3 (5.2)	20.7 (4.0)	0.688
Stent diameter (mm), mean (SD)	3.3 (0.4)	3.5 (0.2)	0.061
Maximum stent pressure (atmospheres), mean (SD)	15.9 (3.1)	15.2 (2.5)	0.112
After dilation, n (%)	20 (24.7)	70 (88.6)	0.001
Maximum pressure (atmospheres), mean (SD)	17.2 (4.2)	18.1 (3.2)	0.186
Balloon length (mm), mean (SD)	13.3 (4.4)	13.8 (4.0)	0.398
Balloon diameter (mm), mean (SD)	3.5 (0.4)	3.4 (0.3)	0.111
Type of balloon, n (%)			0.436
Compliant	3 (15.0)	6 (9.0)	
Noncompliant	17 (85.0)	61 (91.0)	
Acute result			
After percutaneous coronary intervention TIMI flow, n (%)			0.153
Flow 2	2 (2.5)	1 (1.3)	
Flow 3	79 (97.5)	78 (98.7)	
Blush, n (%)			0.342
0	1 (6.3)	11 (18.6)	
1	0 (0.0)	1 (1.7)	
2	2 (12.5)	15 (25.4)	
3	13 (81.3)	32 (54.2)	

Fr indicates French; IQR, interquartile range; MgBRS, magnesium-based bioresorbable scaffold; SES, permanent-metallic sirolimus-eluting stent; and TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

* χ^2 test or Student *t* test, as applicable.

Vasomotor response to acetylcholine was assessed in 69 patients. In the MgBRS group, acetylcholine infusion induced a vasoconstrictive response in-scaffold and in proximal and distal coronary segments remote from the target. Conversely, in the SES arm, in-stent endothelium-dependent vasomotion was significantly less reactive, whereas proximal and distal coronary segments evidenced a vasoconstrictive response to acetylcholine similar to that of MgBRS group (Figure 3). Clinical and angiographic characteristics of patients of this cohort were similar to those without endothelial-dependent function assessment (Tables III and IV in the online-only Data Supplement).

Clinical Outcomes

Clinical outcomes were obtained in all patients at 12 months (Table 5). Device and procedural success rates were similar between groups. All-cause, cardiac death, and myocardial infarction rates were comparable be-

tween groups. Definite or probable device thrombosis occurred in 1 patient in the MgBRS group and in 2 patients in the SES group. Ischemia-driven target lesion revascularization rate was significantly higher in the MgBRS arm (12 [16.2%] versus 4 [5.2%]; $P=0.030$), and the rate of device-oriented end point was significantly higher in the MgBRS group (13 [17.6%] versus 5 [6.6%]; $P=0.038$). The rate of patient-oriented end point was similar between groups. Kaplan-Meier curves of main clinical end points are presented as Figures III to X in the online-only Data Supplement. Concomitant medication during follow-up was similar between groups. Overall, 88% of the patients were on dual antiplatelet therapy at 1 year (Table V in the online-only Data Supplement).

DISCUSSION

The primary results of the MAGSTEMI trial can be summarized as follows. First, in patients with STEMI treated

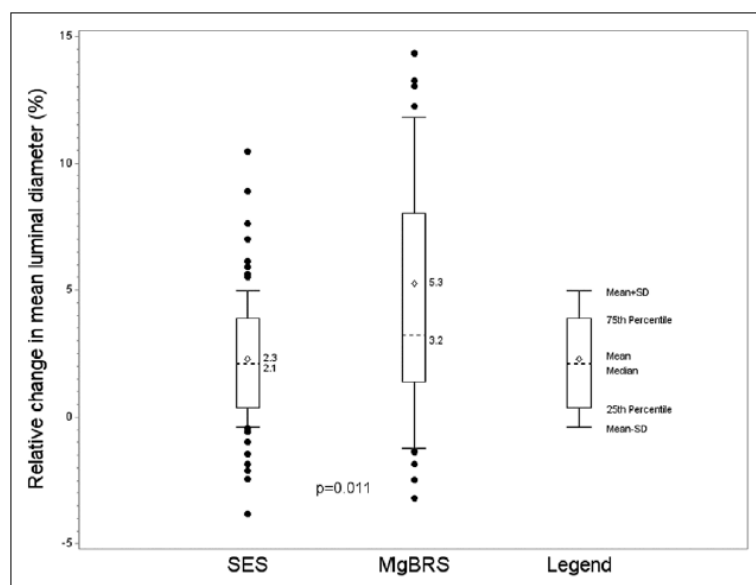


Figure 1. Endothelial-independent vasomotor response.

Relative change in in-device mean luminal diameter after nitroglycerin injection between groups. MgBRS indicates magnesium-based bioresorbable scaffold; and SES, sirolimus-eluting stent.

with MgBRS, the endothelium-independent vasodilatory response of the stented/scaffolded segment was significantly more intense compared with that of subjects who received an SES at 1-year follow-up. Second, at stented segments MgBRS also showed endothelium-dependent vasoconstriction in response to acetylcholine, indicative of persistent endothelial dysfunction; in the SES arm, this functional reaction was significantly less prominent. Third, late luminal loss and restenosis rates were significantly higher in the MgBRS group, leading to an increase in the rate of clinically driven target lesion revascularization. Last, device-related thrombotic events were comparably low in both groups up to 1 year.

Vascular restoration therapy was one of the unaccomplished promises of the PLLA-based bioabsorbable technology. ABSORB II, a trial specifically designed to test the superiority of Absorb™ BRS in terms of vasomotor reactivity to nitroglycerin at 3-year follow-up, did not meet its primary end point.¹ After 3 years, the vasomotor response was still not statistically different between the PLLA-based BRS and metallic drug-eluting stent. Strut footprints and intraluminal scaffold dismantling have been reported at 3

years in patients treated with PLLA-based BRS implantation in the context of STEMI.¹⁸ In addition, spectroscopic analysis of thrombus aspirate from a patient with very late (4 years) scaffold thrombosis showed persistence of intracoronary polymer fragments.¹⁹ This delayed resorption process of the PLLA-based BRS may account for both the lack of physiological response to vasomotor stimuli and the occurrence of very-late thrombotic events.²⁰

Conversely, Mg-based BRS exhibits a faster degradation process: the almost complete absence of magnesium backbone material has been documented at 12 months.²¹ In BIOSOLVE II, angiographic discernible vasomotion was serially documented at both 6- and 12-month angiographic follow-up in a cohort of 14 patients.^{11,17} At the scaffolded segment, vasodilatory response to nitroglycerin $\geq 3\%$ was obtained in 8 patients (57.1%) at 1 year.¹⁶ In MAGSTEMI, we assessed the endothelium-independent vasomotion in a cohort of 130 patients and obtained similar results, with a significantly higher rate of vasodilation $\geq 3\%$ in the MgBRS arm (56.5% versus 33.8% in the SES group; $P=0.01$) and much greater intensity ($5.28 \pm 6.53\%$ versus $2.29 \pm 2.69\%$; $P=0.011$; Figure 1, Table 3). The vasodilatory response observed in the MgBRS arm in MAGSTEMI was greater than that observed in BIOSOLVE II at 6 months¹¹ (delta change in mean luminal diameter 0.06 mm, 2.3% in BIOSOLVE II versus 0.11 mm, 5.28% in MAGSTEMI). Timing of the analysis (6 months in BIOSOLVE II versus 12 months in MAGSTEMI) could plausibly account for the difference in response to nitroglycerin. Interestingly, in ABSORB II, the mean change in mean luminal diameters were similar between Absorb™ and everolimus-eluting stent (delta changes: 0.047 mm and 0.056 mm, respectively).¹ These data

Table 3. Changes in Mean Luminal Diameter After Nitroglycerin Injection at 1 Year Follow-Up

Vasomotion Nitroglycerin 1 Year (%)	SES (N=68)	MgBRS (N=62)	P Value*
Proximal segment	5.16 (8.14)	8.33 (12.67)	0.108
In-stent/scaffold segment	2.16 (2.66)	5.39 (6.52)	0.001
Distal segment	8.79 (11.60)	12.24 (14.10)	0.129
In-segment	3.65 (4.43)	6.58 (7.51)	0.009

Values are mean (SD). MgBRS indicates magnesium-based bioresorbable scaffold; and SES, permanent-metallic sirolimus-eluting stent.

* Student *t* test.

Table 4. Quantitative Coronary Angiography Data

Index Procedure	SES (N=76)	MgBRS (N=74)	Difference [95% CI]	P Value
Before percutaneous coronary intervention				
Minimal lumen diameter, mm	0.21 (0.39)	0.25 (0.42)	−0.04 [−0.17, 0.10]	0.449
Diameter stenosis, %	92.4 (14.0)	91.1 (14.3)	1.33 [−3.51, 6.17]	0.470
After percutaneous coronary intervention				
In-stent				
Length, mm	19.2 (7.5)	19.7 (5.7)	−0.58 [−2.86, 1.70]	0.612
Mean lumen diameter, mm	3.03 (0.38)	2.90 (0.31)	0.12 [0.01, 0.25]	0.034
Minimal lumen diameter, mm	2.69 (0.39)	2.55 (0.33)	0.14 [0.02, 0.26]	0.024
Reference vessel diameter, mm	2.90 (0.43)	2.86 (0.36)	0.04 [−0.10, 0.18]	0.625
Diameter stenosis, %	6.8 (5.1)	10.8 (5.4)	−3.91 [−5.70, −2.12]	0.001
In-segment				
Length, mm	28.8 (7.6)	29.2 (5.9)	−0.44 [−2.76, 1.88]	0.161
Mean lumen diameter, mm	2.95 (0.40)	2.85 (0.33)	0.10 [−0.03, 0.23]	0.135
Minimal lumen diameter, mm	2.24 (0.47)	2.18 (0.42)	0.06 [−0.09, 0.21]	0.468
Reference vessel diameter, mm	2.78 (0.48)	2.75 (0.40)	0.03 [−0.12, 0.18]	0.621
Diameter stenosis, %	19.7 (10.0)	20.6 (9.1)	−0.84 [−4.11, 2.43]	0.472
In-stent acute gain, mm	2.49 (0.57)	2.30 (0.48)	0.19 [0.01, 0.37]	0.031
In-segment acute gain, mm	2.03 (0.60)	1.93 (0.53)	0.10 [−0.09, 0.29]	0.310
Follow-up*				
In-stent				
Length, mm	19.2 (7.5)	19.9 (5.6)	−0.64 [−2.92, 1.64]	0.079
Mean lumen diameter, mm	2.99 (0.39)	2.63 (0.47)	0.36 [0.21, 0.51]	0.001
Minimal lumen diameter, mm	2.63 (0.43)	1.94 (0.64)	0.69 [0.50, 0.88]	0.001
Reference vessel diameter, mm	2.85 (0.43)	2.77 (0.38)	0.08 [−0.06, 0.22]	0.247
Diameter stenosis, %	7.7 (7.20)	30.3 (19.7)	−22.7 [−27.7, −17.6]	0.001
In-segment				
Length, mm	28.8 (7.6)	29.4 (5.9)	−0.52 [−2.85, 1.81]	0.121
Mean lumen diameter, mm	2.90 (0.39)	2.65 (0.40)	0.25 [0.12, 0.39]	0.003
Minimal lumen diameter, mm	2.21 (0.44)	1.79 (0.57)	0.42 [0.25, 0.59]	0.001
Reference vessel diameter, mm	2.78 (0.46)	2.69 (0.40)	0.09 [−0.06, 0.24]	0.120
Diameter stenosis, %	20.0 (9.6)	33.4 (18.5)	−13.4 [−18.4, −8.4]	0.001
Late lumen loss, mm				
In-stent	0.06 (0.21)	0.61 (0.55)	−0.55 [−0.69, −0.41]	0.001
In-segment	0.02 (0.27)	0.39 (0.49)	−0.37 [−0.50, −0.24]	0.001
Binary restenosis				
In-stent	0 (0.0)	13 (20.0)	−20.0 [−28.7, −8.4]	0.001
In-segment	0 (0.0)	14 (21.5)	−21.5 [−30.5, −9.7]	0.001

Data are mean (SD) or n (%).

MgBRS indicates magnesium-based bioresorbable scaffold; and SES, permanent-metallic sirolimus-eluting stent.

*Angiographic follow-up data was available in 69 patients in the SES group and in 65 in the MgBRS arm.

compared well with the change observed in the SES arm of MAGSTEMI (delta change: 0.06mm).

Therefore, we were able to demonstrate, for the first time in a randomized trial, the restoration of vasomotion as early as 1 year after implantation in patients with STEMI treated with MgBRS. Although a permanent-metallic cage is thought to blunt any vasomotor

response to pharmacological agents, this cannot be the case for the Orsiro® stent used in this trial with thinner and narrower struts than their first-generation counterparts. To some extent, inter-strut tissue may experience some degree of vasomotion that could be measurable by quantitative coronary angiography. ABSORB II assumed 0% vasodilation in the metallic stent arm by

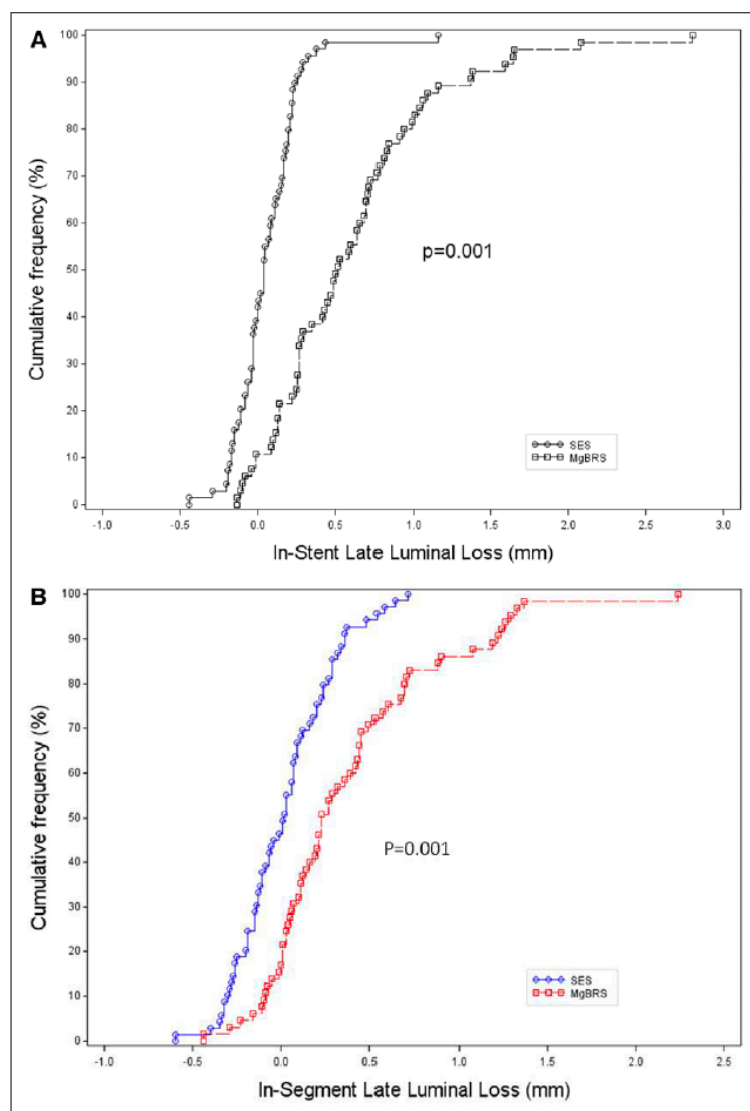


Figure 2. In-stent and in-segment late lumen loss. Cumulative frequency distribution curves of in-stent (A), and in-segment (B) late luminal loss between groups.

taking into consideration vasomotion data from bare-metal and first-generation drug-eluting stents with much higher metal-to-artery ratio, strut thickness, and width than the everolimus-eluting stent that was used as comparator.¹ Besides, in the ABSORB II trial the difference in the change in mean lumen diameter fell into the QCA variability. Ultimately, the everolimus-eluting stent showed vasodilation similar to PLLA-based BRS at 3-year follow-up.¹

Endothelium-dependent vasomotion has been assessed by serial infusion of increasing doses of acetylcholine.^{15,22} Our study demonstrated the presence of endothelial dysfunction in both study arms. Notably, vessel vasomotion of distal segments remote from target showed profound vasoconstriction ($\approx 13\%$) after

the maximal dose of acetylcholine; proximal reference showed a similar vasomotor pattern (Figure 3). However, previously stented segments had more intense vasoconstriction in response to acetylcholine in the MgBRS arm than in the permanent metallic stent group (delta change in mean luminal diameter: -8.3% versus -2.4% ; $P=0.003$; Figure 3B). Overall, permanent-metallic stent partially blunted both the endothelium-dependent and the endothelium-independent vasomotion at the target segment but had no influence on the vasomotor response occurring beyond its metallic boundaries. These findings support the concept of endothelial dysfunction being a systemic rather than local disorder that may require a systemic approach beyond the implantation of any type of stent.

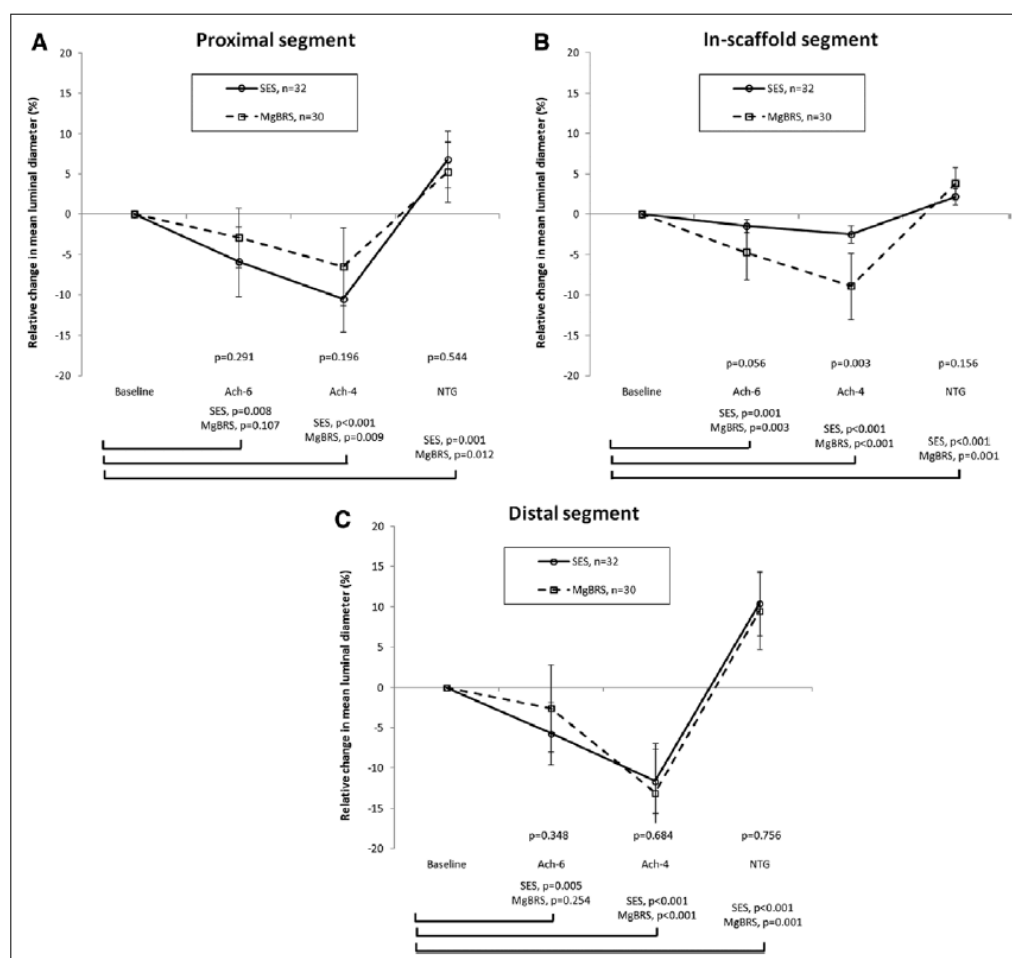


Figure 3. Endothelial function study.

Relative change in mean luminal diameter after increasing doses of acetylcholine and nitroglycerin between groups at proximal (A), at in-device (B) and at distal (C) coronary segments. ACH-6 indicates acetylcholine 10^{-6} mol per liter. ACH-4 indicates acetylcholine 10^{-4} mol per liter. Mixed-effects models for repeated-measures data were used. MgBRS indicates magnesium-based bioresorbable scaffold; NTG, nitroglycerin; and SES, sirolimus-eluting stent.

A recent randomized trial that compared coronary vasomotor function and myocardial flow 13 months after PLLA-BRS or permanent-metallic everolimus-eluting stent implantation in stable coronary artery disease demonstrated a predominant vasoconstrictive response to acetylcholine in the periscaffold segments.²³ In-device segments showed larger endothelial-dependent vasoconstriction in the PLLA-BRS arm similar to our findings.²³ In the context of STEMI, a physiological sub-study of the TROFI-2 trial found a more evident endothelium-dependent and endothelium-independent vasomotion of the infarct-related artery with PLLA-BRS, as compared with permanent-metallic everolimus-eluting stent, at 3 years.¹⁸ The presence of persistent atherosclerotic burden in epicardial coronary arteries may preclude complete restoration of endothelial-dependent vasomotion.²⁴

A clinically relevant finding of our study was the relatively high late luminal loss observed in the MgBRS arm (in-stent: 0.61 ± 0.55 mm; in-segment: 0.39 ± 0.49 mm). Similar values of late luminal loss have been already reported in a 3-year paired analysis of 25 patients included in the BIOSOLVE II registry (in-stent: 0.55 ± 0.31 mm; in-segment: 0.46 ± 0.25 mm).²⁵ Despite improvements in restenosis parameters of this BRS generation as compared to their Mg-based predecessors, room for improvement still remains. Eventually, the use of MgBRS in MAGSTEMI was associated with a significantly higher rate of target lesion revascularization (hazard ratio, 4.26 [95% CI, 1.18–15.32]). Implantation technique (ie, predilatation, sizing, and postdilatation) has been associated with clinical outcomes after PLLA-based BRS.⁴ The use of a dedicated technique was demonstrated to reduce the incidence of events after Absorb

Table 5. Clinical Events at 1 Year

	SES (N=76)	MgBRS (N=74)	Difference (95%CI)	P Value
Device success*	76 (100.0)	73 (98.6)	1.4 (−1.3, 4.0)	0.493
Procedural success†	73 (96.1)	71 (95.9)	0.2 (−6.2, 6.4)	1.000
Patient-oriented composite end point‡	11 (14.5)	17 (23.0)	−8.5 (−20.9, 3.9)	0.182
Device-oriented composite end point	5 (6.6)	13 (17.6)	−11.0 (−21.3, −0.7)	0.038
All-cause death	1 (1.3)	1 (1.4)	0.1 (−3.7, 3.6)	0.985
Cardiac death	1 (1.3)	1 (1.4)	0.1 (−3.7, 3.6)	0.985
Myocardial infarction	3 (3.9)	1 (1.4)	2.5 (−2.5, 7.7)	0.620
Related with device thrombosis	2 (2.6)	1 (1.4)	1.2 (−3.2, 5.7)	1.000
Spontaneous	1 (1.3)	0 (0.0)	1.3 (−1.3, 3.9)	1.000
Definite device thrombosis	2 (2.6)	1 (1.4)	1.2 (−3.2, 5.7)	1.000
Definite or probable device thrombosis	2 (2.6)	1 (1.4)	1.2 (−3.2, 5.7)	1.000
Target lesion revascularization	4 (5.3)	12 (16.2)	−10.9 (−20.7, −1.2)	0.030
Ischemia driven	4 (5.3)	12 (16.2)	−10.9 (−20.7, −1.2)	0.030
Target vessel revascularization	6 (7.9)	15 (20.3)	−12.4 (−23.4, −1.4)	0.029
Nontarget vessel revascularization	3 (3.9)	2 (2.7)	1.2 (−4.5, 7.0)	1.000

Values are n (%). MgBRS indicates magnesium-based bioresorbable scaffold; and SES, permanent-metallic sirolimus-eluting stent.

*Device success: implantation of the intended device with attainment of <30% residual stenosis of the target lesion and thrombolysis in myocardial infarction ≥2.

†Procedure success: device success and no in-hospital cardiac events: death, repeat myocardial infarction, target vessel revascularization or stent/scaffold thrombosis.

‡Combined (hierarchical) of all-cause death, any recurrent myocardial infarction, or any revascularization.

§Combined (hierarchical) of cardiac death, target vessel myocardial infarction, or target lesion revascularization.

implantation in the context of STEMI.¹⁴ Therefore, in MAGSTEMI we have adapted this implantation strategy to patients allocated to MgBRS.¹³ As this specific protocol was followed in almost all MgBRS, the potential relationship of the technique with future target lesion revascularization remains rather unlikely. It is notable that all repeat revascularization events were adjudicated as clinically driven by the Clinical Event Committee that was blinded to the allocation group. In an interim analysis of first 400 patients included in the real-world BIOSOLVE IV registry (URL: <https://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT0281780), clinically driven target lesion revascularization accounted for 4.3% (95% CI 2.7%–6.9%).²⁶ This registry involved the treatment of relatively simple lesions and did not require any angiographic follow-up. The mandatory performance of such angiographic follow-up in MAGSTEMI leads physicians to use invasive diagnostic tools to detect ischemia, namely fractional flow reserve, in presence of angiographic restenosis.

Another interesting finding was the lower acute gain observed after MgBRS implantation (Table 2) as compared to that of SES. Probably, the thickness of the BRS strut (150 microns versus 60–80 microns of SES) along with the lower radial force of the MgBRS (eventually leading to higher recoil) might account for such finding (already observed by the use of PLLA-based scaffolds).¹

Definite device thrombosis only occurred in 1 case in the MgBRS group (20 minutes after implantation and was resolved by thrombectomy and new balloon post-dilatation). In the SES arm, this adverse event occurred in 2 patients (1 acute and 1 subacute definite stent thrombosis). Thromboresistance of polymeric coating of the MgBRS has been demonstrated in bench studies.^{27,28} Platelet adherence, thrombus formation, and inflammatory cell deposition were reduced in arteriovenous shunt models as compared to either stainless steel stents or PLLA-based BRS.^{27,28} In a porcine model, MgBRS showed higher endothelialization than PLLA-based BRS as early as 3 days and up to 28 days after implantation.²⁸ In the same model, however, neointimal growth was greater in the MgBRS group than in the everolimus-eluting stent at 1 year of follow-up.²⁹ In clinical practice, the occurrence of Mg-BRS thrombosis has been rarely reported. In the 24-month pooled analysis of the BIOSOLVE II and III registries, there was no definite/probable scaffold thrombosis.³⁰ In the context of STEMI, only a small registry of 18 patients has been published to date, showing no instance of scaffold thrombosis at a median follow-up of 153 days.³¹

This trial had several limitations. First, this trial was single-blind. Due to the differential features between MgBRS and SES (ie, lack of radiopacity of the MgBRS, need for a dedicated implantation technique) physician was aware of the device implanted. The patient remained blinded to the study device until the

12-month angiographic follow-up. Second, the sample size did not allow us to draw conclusions regarding clinical events. This trial aimed to demonstrate restoration of coronary vasomotion of the infarct-related artery to lay the foundation for future larger studies powered for clinical events. Third, the cohort of patients was quite selected, given the current availability of MgBRS sizes and lengths and the successful lesion preparation required prior to randomization. Last, the mandatory angiographic follow-up for the primary end point does not reflect current clinical practice and may have induced an excess of target lesion revascularization events.

In conclusion, this is the first randomized trial of the use of MgBRS. In the context of STEMI, MgBRS exhibited a higher rate of in-device endothelium-independent and endothelium-dependent vasomotor response than the SES implant. Current MgBRS generation was associated with a lower angiographic efficacy (ie, higher late lumen loss) and a higher rate of target lesion revascularization, without thrombotic safety concerns in this thrombogenic setting. Further iterations of the device with longer scaffolding time and higher radial force may help to resolve this drawback.

ARTICLE INFORMATION

Received August 25, 2019; accepted October 24, 2019.

The online-only Data Supplement is available with this article at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043467>.

Correspondence

Manel Sabaté, MD, PhD, Interventional Cardiology Department, Cardiovascular Institute, Hospital Clinic, c/Villarreal 170, 08036, Barcelona, Spain. Email masabate@ub.edu

Affiliations

Interventional Cardiology Department, Cardiovascular Institute, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain (M.S., S.B.). Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain (F.A., J.C.). Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, Barcelona, Spain (A.C., J.A.G.H.). Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain (S.R.). Hospital General de Alicante, Alicante, Spain (P.B.). Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain (A.S.). Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo, Spain (A.I.). Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain (P.S.). Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain (B.G.D.B.). Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, Spain (J.G.). Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain (R.H.A.). Barcicore, Cardiac Imaging Corelab, Barcelona, Spain (L.O.P., J.G.L.).

Acknowledgments

Drs Sabaté and Brugaletta contributed to the design and execution of the trial. Dr Sabaté drafted the article, which was critically revised by all the authors. Drs Sabaté, Brugaletta, Alfonso, Cequier, Romani, Bordes, Serra, Iniguez, Salinas, García del Blanco, Goicolea, Hernández-Antolin, Cuesta, and Gómez-Hospital contributed to the execution of the trial and data acquisition. Drs Ortega-Paz and Gómez-Lara performed the quantitative coronary angiography analysis. All authors approved the final article.

Sources of Funding

The funding source was the Spanish Heart Foundation. The promoter of the study had no role in the study design, providing funds for independent data management (Efficie SL, Madrid) and a core laboratory analysis center (Barci-

core, Cardiac Imaging Corelab, Barcelona) for database management and all statistical analysis. The authors had unrestricted access to the data and vouch for the accuracy and completeness of the data and analyses and for the fidelity of the study to the protocol. The corresponding author had final responsibility for the decision to submit for publication.

Disclosures

Dr Sabaté is a consultant for Abbott Vascular and iVascular. Dr Cequier receives grants and personal fees from Abbott Vascular, Medtronic, Boston Scientific, and Biosensors. Dr Salinas receives speaker fees from Terumo, Boston Scientific, AlviMedica, and Biomedico. Dr Brugaletta is a consultant for Boston Scientific and iVascular, and his institution received a research grant from AstraZeneca. The other authors report no conflicts.

REFERENCES

- Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrié D, Piek JJ, Van Boven AJ, Dominici M, Dudek D, McClean D, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3-year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388:2479–2491. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32050-5
- Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, IJsselmuiden AJ, Elias J, van Dongen IM, Tijssen RYG, Koch KT, et al. AIDA Investigators. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:2319–2328. doi: 10.1056/NEJMoa1614954
- Ali ZA, Gao R, Kimura T, Onuma Y, Kereiakes DJ, Ellis SG, Chevalier B, Vu MT, Zhang Z, Simonton CA, et al. Three-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold: individual-patient-data meta-analysis from the ABSORB randomized trials. *Circulation*. 2018;137:464–479. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031843
- Ortega-Paz L, Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Caramanno G, Di Mario C, Naber C, Lesiak M, Capranzano P, et al. Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. *EuroIntervention*. 2017;12:2110–2117. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00974
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
- Schuijff JD, Beck T, Burgstahler C, Jukema JW, Dirksen MS, de Roos A, van der Wall EE, Schroeder S, Wijns W, Bax JJ. Differences in plaque composition and distribution in stable coronary artery disease versus acute coronary syndromes; non-invasive evaluation with multislice computed tomography. *Acute Card Care*. 2007;9:48–53. doi: 10.1080/17482940601052648
- Sabaté M, Windecker S, Iniguez A, Okkels-Jensen L, Cequier A, Brugaletta S, Hofma SH, Räber L, Christiansen EH, Sirttop M, et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J*. 2016;37:229–240. doi: 10.1093/eurheartj/ehv500
- Byrne RA, Alfonso F, Schneider S, Maeng M, Wiebe J, Kretov E, Bradaric C, Rai H, Cuesta J, Rivero F, et al. Prospective, randomized trial of bioresorbable scaffolds vs everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary stenting for myocardial infarction: the Intracoronary Scaffold Assessment a Randomized Evaluation of Absorb in Myocardial Infarction (ISAR-Absorb MI) trial. *Eur Heart J*. 2019;40:167–176. doi: 10.1093/eurheartj/ehy710
- Katagiri Y, Onuma Y, Asano T, Iniguez A, Jensen LO, Cequier A, Hofma SH, Christiansen EH, Sirttop M, Brugaletta S, et al. Three-year follow-up of the randomised comparison between an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and a durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (TROFI II trial). *EuroIntervention*. 2018;14:e1224–e1226. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00839
- Sabaté M. The future of vascular restoration therapy. *EuroIntervention*. 2018;14:e976–e979. doi: 10.4244/EIJV14I9A176
- Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Neumann FJ, Kaiser C, et al. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month

- results of a prospective, multicentre, non-randomised, first-in-man trial. *Lancet*. 2016;387:31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00447-X
12. Wiebe J, Nef HM, Hamm CW. Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2541–2551. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.041
 13. Brugaletta S, Cequier A, Alfonso F, Iñiguez A, Román S, Serra A, Salinas P, Goicolea J, Bordes P, Del Blanco BG, et al. Magnesium-based bioresorbable scaffold and vasomotor function in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction: the MAGSTEMI trial: rationale and design. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93:64–70. doi: 10.1002/ccd.27825
 14. Ielasi A, Campo G, Rapetto C, Varricchio A, Cortese B, Brugaletta S, Geraci S, Vicinelli P, Scotto di Uccio F, Secco GG, et al. A prospective evaluation of a pre-specified Absorb BVS implantation strategy in ST-segment elevation myocardial infarction: the BVS STEMI STRATEGY-IT study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1855–1864. doi: 10.1016/j.jcin.2017.07.023
 15. Sabaté M, Kay JP, van Der Giessen WJ, Cequier A, Ligthart JM, Gómez-Hospital JA, Carlier SG, Coen VL, Marijnissen JP, Wardeh AJ, et al. Preserved endothelium-dependent vasodilation in coronary segments previously treated with balloon angioplasty and intracoronary irradiation. *Circulation*. 1999;100:1623–1629. doi: 10.1161/01.cir.100.15.1623
 16. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Vranckx P, et al; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344–2351. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313
 17. Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Neumann FJ, Kaiser C, et al. Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *Eur Heart J*. 2016;37:2701–2709. doi: 10.1093/eurheartj/ehw196
 18. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Ortega-Paz L, Vandeloo B, Moscarella E, Salas M, Romaguera R, Roura G, Ferreiro JL, Teruel L, et al. Long-term coronary functional assessment of the infarct-related artery treated with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds or everolimus-eluting metallic stents: insights of the TROFI II trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1559–1571. doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.026
 19. Räber L, Brugaletta S, Yamaji K, O'Sullivan CJ, Otsuki S, Koppa T, Taniwaki M, Onuma Y, Freixa X, Eberli FR, et al. Very late scaffold thrombosis: intracoronary imaging and histopathological and spectroscopic findings. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1901–1914. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.853
 20. Ellis SG, Gori T, Serruys PW, Nef H, Steffenino G, Brugaletta S, Munzel T, Feliz C, Schmidt G, Sabaté M, et al. Clinical, angiographic, and procedural correlates of very late absorb scaffold thrombosis: multistudy registry results. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:638–644. doi: 10.1016/j.jcin.2017.11.042
 21. Joner M, Ruppelt P, Zumstein P, Lapointe-Corriveau C, Leclerc G, Bulin A, Castellanos MI, Wittchow E, Haude M, Waksman R. Preclinical evaluation of degradation kinetics and elemental mapping of first- and second-generation bioresorbable magnesium scaffolds. *EuroIntervention*. 2018;14:e1040–e1048. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00708
 22. Iràculis E, Cequier A, Gómez-Hospital JA, Sabaté M, Mauri J, Fernández-Nofrerías E, García del Blanco B, Jara F, Esplugas E. Early dysfunction and long-term improvement in endothelium-dependent vasodilation in the infarct-related artery after thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:257–265. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01953-8
 23. Gomez-Lara J, Salvatella N, Romaguera R, Brugaletta S, Nato M, Roura G, Ferreiro JL, Teruel L, Gracida M, Sabate M, et al. A randomized comparison of the coronary vasomotor function and myocardial flow in patients treated with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds and everolimus-eluting metallic stents [published online June 18, 2019]. *EuroIntervention*. doi: 10.4244/EIJ-D-18-01203. <https://eurointervention.pconline.com/article/a-randomized-comparison-of-the-coronary-vasomotor-function-and-myocardial-flow-in-patients-treated-with-everolimus-eluting-bioresorbable-scaffolds-and-everolimus-eluting-metallic-stents>
 24. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986;315:1046–1051. doi: 10.1056/NEJM198610233151702
 25. Haude M, Ince H, Tolg R, Lemos PA, von Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Neumann FJ, Eckhout E, Garcia-Garcia HM, et al. Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS 2G) in patients with de novo coronary lesions: 3-year clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial [published online February 26, 2019]. *EuroIntervention*. doi: 10.4244/EIJ-D-18-01000. <https://eurointervention.pconline.com/article/sustained-safety-and-performance-of-the-second-generation-drug-eluting-absorbable-metal-scaffold-dreams-2g-in-patients-with-de-novo-coronary-lesions-3-year-clinical-results-and-angiographic-findings-of-the-biosolve-ii-first-in-man-trial>
 26. Verheye S, Włodarczak A, Montorsi P, Bennett J, Torzewski J, Haude M, Vrolix M, Buck T, Aminian A, van der Schaaf RJ, et al. Safety and performance of a resorbable magnesium scaffold under real-world conditions: 12-month outcomes of the first 400 patients enrolled in the BIOSOLVE-IV registry [published online January 22, 2019]. *EuroIntervention*. doi: 10.4244/EIJ-D-18-01058. <https://eurointervention.pconline.com/article/safety-and-performance-of-a-resorbable-magnesium-scaffold-under-real-world-conditions-12-month-outcomes-of-the-first-400-patients-enrolled-in-the-biosolve-iv-registry>
 27. Lipinski MJ, Acampado E, Cheng Q, Adams L, Torii S, Gai J, Torguson R, Hellinga DG, Joner M, Harder C, et al. Comparison of acute thrombogenicity for magnesium versus stainless steel stents in a porcine arteriovenous shunt model. *EuroIntervention*. 2019;14:1420–1427. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00958
 28. Waksman R, Lipinski MJ, Acampado E, Cheng Q, Adams L, Torii S, Gai J, Torguson R, Hellinga DM, Westman PC, et al. Comparison of acute thrombogenicity for metallic and polymeric bioabsorbable scaffolds: Magmaris versus Absorb in a porcine arteriovenous shunt model. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10. pii: e004762. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004762
 29. Waksman R, Zumstein P, Pritsch M, Wittchow E, Haude M, Lapointe-Corriveau C, Leclerc G, Joner M. Second-generation magnesium scaffold Magmaris: device design and preclinical evaluation in a porcine coronary artery model. *EuroIntervention*. 2017;13:440–449. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00915
 30. Haude M, Ince H, Kische S, Abizaid A, Tölg R, Alves Lemos P, Van Mieghem NM, Verheye S, von Birgelen C, et al. Sustained safety and clinical performance of a drug-eluting absorbable metal scaffold up to 24 months: pooled outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III. *EuroIntervention*. 2017;13:432–439. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00254
 31. de Hemptinne Q, Picard F, Briki R, Awada A, Silance PG, Dolatabadi D, Debbas N, Unger P. Drug-eluting resorbable magnesium scaffold implantation in ST-segment-elevation myocardial infarction: a pilot study. *J Invasive Cardiol*. 2018;30:202–206.